

NAHRUNGS- UND
ANTIGENINDUZIerte
GASTROINTESTINALE
HORMONFREISETZUNG UND
DURCHBLUTUNG VOR UND NACH
VAGOTOMIE

Hans-Joachim Andreß

Dress
München
1986

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(Vorstand Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel) und
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. G. Heberer)
der Universität München, Klinikum Großhadern

**NAHRUNGS - UND ANTIGENINDUZIERTE GASTROINTESTINALE
HORMONFREISETZUNG UND DURCHBLUTUNG VOR UND NACH VAGOTOMIE**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
in München

vorgelegt von
Hans-Joachim Andreß
aus Grünberg/Hess.

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. G.Heberer

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Dr. W.Brendel

Dekan: Prof.Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.1.86

Inhaltsangabe

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methodik	5
2.1 Prinzip der Durchblutungs- und Herzzeit- volumenmessung mit radioaktiv markierten Partikeln (Microspheres)	5
2.2 Immunisierung	8
2.3 Nahrungsstimulation	9
2.3.1 Versuchsaufbau	9
2.3.2 Verwendete Nahrungsstimuli	10
2.3.3. Zusätzliche Durchblutungsmessungen	12
2.4 Trunkuläre Vagotomie (TV)	12
2.5 Radioimmunologische Bestimmungsmethoden	13
2.5.1 Sekretin	13
2.5.2 Gastrin	14
2.5.3 Insulin	16
3. Statistik	16
4. Ergebnisse	17
4.1. Darstellung der kreislaufphysiologischen Parameter	17
4.2. Nahrungsstimulation durch Hundefutter	20
4.2.1. Postprandiale mikrozirkulatorische Veränderungen	20
4.2.2. Postprandiale Hormonveränderungen	23
4.3. Nahrungsstimulation durch Sondenkost (Biosorbin ^R)	25
4.3.1. Postprandiale mikrozirkulatorische Veränderungen	25
4.3.2. Postprandiale Hormonveränderungen	31
4.4. Postprandiale Hormonveränderungen nach Gabe von Rinderalbumin (BSA)	33

	Seite
4.5. Postprandiale Hormonveränderungen nach Gabe von 5g humanem Gammaglobulin (HGG)	35
4.6. Stimulation durch intragastrale Antigengabe (HGG)	37
4.7. Vergleich der Durchblutungsveränderungen nach Nahrungs- und Antigenstimulation (HGG)	42
4.7.1. 10 Minuten	42
4.7.2. 60 Minuten	45
4.8. Vergleich der Hormonfreisetzung nach Nahrungs- und Antigenstimulation (HGG)	51
4.8.1. Integrierte Gastrinfreisetzung	51
4.8.2. Integrierte Sekretinfreisetzung	53
4.9. Einfluß der akuten trunkulären Vagotomie (TV) auf die Mikrozirkulation	55
4.9.1. Hundefutter	56
4.9.2. Antigen (HGG)	59
4.10. Einfluß der akuten trunkulären Vagotomie (TV) auf die Gastrin- und Sekretinfreisetzung	62
4.11. Korrelation der Mukosadurchblutungsänderungen im Magenantrum mit Serumgastrinänderungen nach akuter Vagotomie (TV)	64
4.12. Zusammenhänge zwischen Durchblutung und Hormonfreisetzung	66
5. Diskussion	70
5.1. Methodik	70
5.2. Nahrungsbedingte Durchblutungs- und Hormonveränderungen	72
5.3. Antigenstimulation	80
5.4. Nahrungsproteine als Antigen - eine Hypothese	88
5.5. Akute trunkuläre Vagotomie (TV)	89
6. Zusammenfassung	93
7. Literaturverzeichnis	97
8. Danksagung	113
9. Lebenslauf	114

1. Einleitung

Die Funktion des Magen-Darmtraktes beinhaltet verschiedenste Mechanismen, damit Verdauung und Resorption aufgenommener Nahrung in optimaler Weise aufeinander abgestimmt werden können. Hierbei sind gastrointestinale Hormonfreisetzung, Magen-Darmdurchblutung und der Nervus vagus von großer Bedeutung.

Für die Stimulation der Säuresekretion des Magens ist eines der wichtigsten Hormone das in den G-Zellen des Antrums und auch zum Teil des Duodenums gebildete Gastrin. Die Freisetzung geschieht zum einen vom Lumen her durch Proteine, Peptide und Aminosäuren (126) zum anderen neural vermittelt über vagovagale, sowie intramurale Reflexbögen (34, 57, 64). In Tab. 1 sind Freisetzung und Hauptwirkung dieses Hormons dargestellt, wobei die Stimulation der Magensäuresekretion hervorzuheben ist.

Tabelle 1

Gastrin: Freisetzung und Wirkung

Freisetzung	Protein, Dehnung, Acetylcholin
Wirkung:	+ Säure-, Pankreas-, Enzymsekretion - glatte Muskulatur (Ösophagus, Magen, Dünndarm, Pankreas) - trophisch (Magen-, Darmmukosa) - Wasser-, Elektrolyt-, Glukoseresorption im Dünndarm - glatte Muskulatur (Pylorus, Sphinkter Oddi)
	+ Stimulation - Hemmung

Von den intestinalen Hormonen ist Sekretin am längsten bekannt. 1902 beschrieb es Bayliss als erstes Hormon des Magen-Darmtraktes (6). Erst vor wenigen Jahren konnte man nachweisen, daß Sekretin durch Nahrung freigesetzt wird. Der physiologische Reiz sind die im Duodenum ankommenden Wasserstoffionen unterhalb eines pH von 4,5 (24, 65, 86, 94). Auch Gallensäuren sollen bis zu einem neutralen pH Sekretin freisetzen (21, 89).

In Tab. 2 ist Freisetzung und Wirkung des Hormons aufgelistet.

Tabelle 2

Sekretin: Freisetzung und Wirkung

Freisetzung:	Säure, Gallensalze
Wirkung:	+ exokrine Pankreassekretion (HCO_3^-, Wasser) Gallesekretion Sekretion Brunner'sche Drüsen
	- Säuresekretion, Gastrinfreisetzung, Magenmotilität
	+ Stimulation
	- Hemmung

Neben anderen gastrointestinalen Hormonen sind somit sowohl Gastrin, als auch Sekretin wichtige Mediatoren während der initialen Verdauung. Mit dem von Yalow und Berson entwickelten Radioimmunoassay (RIA) als immunologisches Nachweisverfahren ist es möglich, auch geringste Mengen dieser Hormone im Blut zu bestimmen.

Für alle mechanischen und sekretorischen Leistungen benötigt die Zelle Substrate und Sauerstoff. Die Versorgung damit kann nur

eine der Funktion angepaßte Mikrozirkulation gewährleisten. Frühere Arbeiten beschäftigten sich häufig mit Durchblutungsveränderungen im Magen und Darm, wobei aber erst mit radioaktiv markierten Partikeln (Microspheres) eine Berechnung der regionalen und schichtengetrennten Mikrozirkulation ermöglicht wurde (98). So konnte gezeigt werden, daß Nahrung bei wachen Tieren (11, 52) als auch unter Ausschaltung der cephalen Phase (2, 118), die gastrale und intestinale Durchblutung erhöht. Unbekannt ist jedoch der Einfluß unterschiedlich zusammengesetzter Nahrung.

Als Ursache für die nahrungsbedingte gastrointestinale Hyperämie wurde unter anderem die Wirkung von Hormonen diskutiert (14, 55). Dabei stützte man sich bisher auf Messungen, welche die Durchblutung nach intravenöser Gabe untersuchten. Nicht bekannt ist aber, ob Gastrin und Sekretin nach endogener Freisetzung einen regulierenden Einfluß ausüben.

Hieraus ergaben sich die ersten zwei Fragestellungen:

1. Wie beeinflussen unterschiedlich zusammengesetzte Nahrungen - als physiologische Stimuli- gastrointestinale Mikrozirkulation und Freisetzung der Hormone Gastrin und Sekretin?
2. Existiert unter physiologischen Verhältnissen ein Zusammenhang zwischen Hormonfreisetzung und Durchblutungsveränderung?

Alle bisher genannten Vorgänge haben zum Ziel die aufgenommene Nahrung resorptionsfähig zu machen. Dabei aber muß berücksichtigt werden, daß der Magen-Darmtrakt ebenfalls eine riesige Kontaktfläche zur Umwelt darstellt, die sich mit oral aufgenommenen Antigenen auseinandersetzen muß. Hierfür steht einmal eine unspezifische Abwehr wie Speichel, Magensaft, Pankreasenzyme, Motilität, Schleim des Darmes und Sekret der Brunner'schen Drüsen zur Verfügung (121). Zum anderen gibt es spezifische Abwehrvorgänge im Magen und Duodenum, über die noch wenig bekannt ist (40, 91, 125). Neuerdings konnte nachgewiesen werden, daß ein intragastral zugeführtes Antigen in der Lage ist, bei einem zuvor

sensibilisierten Tier sowohl die Gastrinfreisetzung als auch die Magen-Darmdurchblutung zu stimulieren (115, 116, 117). In Weiterführung dieser Untersuchungen sollte der Einfluß von Antigenen auf die Sekretinfreisetzung geprüft und ein Vergleich der Stärke des antigenen Stimulus mit herkömmlicher Nahrung sowie einzelnen Nahrungsproteinen diskutiert werden.

So ergab sich folgende Fragestellung:

3. Welchen Einfluß haben immunologische Vorgänge nach intra-gastraler Antigenstimulation, im Vergleich zu nahrungsinduzierten, auf gastrointestinale Mikrozierkulation und Freisetzung der Hormone Gastrin, Sekretin und Insulin?

Der dritte eingangs dargestellte Parameter bei der Verdauung ist das sympathische und parasympathische Nervensystem. So hat der Nervus vagus durch direkte Innervation Einfluß auf die G- und Parietalzelle (33, 57). Ebenso wirkt er auf Magen- und Darmmotilität (64, 77, 129). Der Einfluß des Parasympathikus auf die Durchblutung ist umstritten (49, 55, 59). In Arbeiten von Lenz (80, 81) konnten jedoch Durchblutungsänderungen nach trunkulärer Vagotomie gemessen werden, so daß dem Nervus vagus ein Einfluß auf die Mikrozirkulation zuzukommen scheint. Da die trunkuläre Vagotomie auch heute noch ein zur Therapie des Ulkusleidens gebräuchliches Operationsverfahren darstellt, sollte eine weitere Fragestellung beantwortet werden:

4. Wie beeinflusst eine akute trunkuläre Vagotomie (TV) gastrointestinale Durchblutungs- und Hormonveränderung nach intra-gastraler Nahrungs- und Antigengabe?

2. Methodik

2.1. Prinzip der Durchblutungs- und Herzzeitvolumenmessung mit radioaktiv markierten Partikeln (Microspheres)

Die Durchblutung wurde mit einer von Rudolph und Heymann 1967 entwickelten Methode gemessen (98). Sie stellt eine Indikator-technik dar, wobei radioaktiv markierte sphärische Partikel mit 15 μ m Durchmesser (3M Comp., St. Paul, USA) verwendet wurden. Es standen sechs Isotope (¹⁴¹Ce, ⁸⁵Cr, ⁹⁵Nb, ¹⁴¹In, ⁴⁶Sc) für entsprechend sechs verschiedene Messungen zur Verfügung. Vorteile dieser Partikel sind uniforme Größenverteilung, die stabilen Markierungsmöglichkeiten und ihre Resistenz gegenüber Lösungsmitteln (81).

Die Anzahl pro mg war nach Angaben der Herstellerfirma 43 000. Für die Versuche wurden mindestens 0,2 mg entnommen, so daß eine genügend große Menge an Partikeln in der später entnommenen Gewebsprobe gewährleistet war (20). Andererseits wurden die durch Mikroembolien hervorgerufenen Nebenwirkungen, die ab 100 000 Partikel pro Kilogramm Körpergewicht zu erwarten sind, vermieden (101). Die Suspension wurde gewogen und sodann mit fünf Milliliter Kochsalzlösung verdünnt.

Voraussetzung für eine gleichmäßige Verteilung der Partikel im Gewebe ist eine vollständige Mischung im arteriellen Blut noch im Herz. Für alle Organmessungen mit Ausnahme des Herzens reicht dazu eine Injektion der Partikel in den linken Ventrikel aus (101). Die Partikel in der Spritze wurden mit einem Rüttler gut durchmischt und über einen Zeitraum von 30 sec. injiziert. Anschließend wurde der Katheter mit 10 ml Kochsalzlösung nachgespült.

Die Berechnung der Organdurchblutung wird durch die Referenzflußmethode ermöglicht:

Aus einer beliebigen peripheren Arterie (12, 20) wird während der

Injektion in das linke Herz eine bestimmte Menge Blut, die Bezugsprobe, mit einer Zugschleife entnommen. Die Abnahme dieser Referenzprobe erfolgte über 1,5 Minuten von Beginn der Injektion an mit 10 ml/min. Dies gewährleistet, daß nahezu alle für die Referenzprobe nötigen Partikel abgefangen werden (20). Ausgehend von der Überlegung, daß die Zahl der sphärischen Partikel bzw. die Menge an Radioaktivität in den verschiedenen Teilen des arteriellen Systems direkt proportional dem Fluß ist, ergibt sich die Gewebsdurchblutung.

$$\text{Gewebsdurchblutung} = \frac{\text{Gewebsradioaktivität (cpm/g)}}{\text{Referenzradioaktivität (cpm/g)}} \times \text{Referenzfluß (ml/min.g)}$$

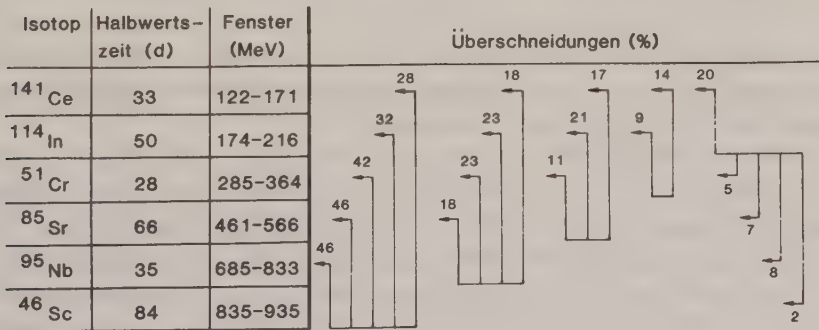
Zur Bestimmung der Referenzradioaktivität wurde das Blut gewogen und in mehrere Zählerdöschen abgefüllt. Die Gewebsradioaktivität wurde durch Gewebeentnahme post mortem in Leber, Milz, Magenfundus, - corpus, - antrum, Bulbus duodeni, Duodenum descendens, Pankreas, Jejunum, Ileum und Colon sowie zur Kontrolle von Haut, Muskel und Niere bestimmt. Von den Magen- und Darmanteilen wurden jeweils an gleichen Stellen die Mukosa/Submukosaschicht und Muskularis/Serosaschicht sorgfältig präpariert, gewogen und in Zählerdosen abgefüllt. Im Bulbus duodeni wurde allerdings nur die Gesamtdurchblutung ermittelt, da aufgrund der geringen Größe eine genaue schichtgetrennte Bestimmung nicht möglich war. Es wurde darauf geachtet, daß die Gewebeproben erstens entsprechend groß waren, damit genügend Partikel erfaßt wurden, und zweitens eine ähnliche Verteilung in der Dose wie das Blut in der Referenzprobe besaßen, da die Dosengeometrie einen Einfluß auf die Zählrate besitzt (12, 37).

Zur Messung diente ein Auto-Gamma Szintillations Spektrometer der Firma Hewlett Packard, der es erlaubt beliebig viele Zählfenster, d.h. abgrenzbare Energiebereiche, einzustellen, in denen jeweils

selektiv die Zählrate pro Minute ermittelt werden kann. Jedes verwendete Isotop, mit dem die Partikel markiert sind, hat einen typischen Energiebereich, in dem die Zählrate maximal ist. Dieses Maximum ist für jedes Isotop verschieden und erlaubt somit die Zählrate aller verwendeter Isotope getrennt im Gewebstück nachzuweisen. Da die Isotope aber nicht nur Strahlen im Energiemaximum aussenden, sondern auch außerhalb der eingestellten Fenster, ist es notwendig die Überschneidungen in die Fenster der übrigen Isotope zu berücksichtigen. Dabei senden die Isotope ^{141}Ce , ^{51}Cr , ^{85}Nb , ^{85}Sr , und ^{46}Sc nur Energien niedriger als das Energiemaximum aus, $^{114}\text{Indium}$ dagegen auch in die höheren Bereiche. In den Versuchen wurden die selbst ermittelten und in Abbildung 1 dargestellten Fenster gewählt, wobei sich die aufgeführten Überschneidungen ergaben.

Abbildung 1

Verwendete Isotope und ihre Überschneidungen



Nach Abzug der Blindwerte und der Überschneidungen war es möglich die so erhaltenen Impulse pro Minute und Gramm Gewebe zur jeweiligen Referensprobe ins Verhältnis zu setzen und somit die Durchblutung in ml/min.g für jede Messung zu bekommen.

Neben der Berechnung der Durchblutung erlaubt die Microspheres-Technik auch das Herzzeitvolumen (HZV) festzustellen. Dafür ist es notwendig, die minütliche Zählrate der Lösung zu ermitteln, die in den linken Ventrikel injiziert wurde. Dies geschah durch die Bestimmung der Radioaktivität einer definierten, bekannten Partikelmenge. Über das Gewicht der verwendeten, injizierten Microspheres-Lösung konnte so die Zählrate der Spheres in der Injektionsspritze berechnet werden. Abzüglich der noch verbleibenden Radioaktivität in der Spritze ergibt sich schließlich die injizierte Gesamtradioaktivität:

Gesamtradioaktivität (cpm)

$$\text{HZV} = \frac{\text{Gesamtradioaktivität (cpm)}}{\text{Referenzradioaktivität (cpm)}} \times \text{Referenzfluß (ml/min)}$$

2.2. Immunisierung

Zur Untersuchung des Einflusses eines oralen Antigens auf die gastrointestinale Mikrozirkulation und Hormonfreisetzung wurden Hunde zunächst parenteral immunisiert.

Als Antigen diente ein für den Hund unbekanntes Protein, nämlich humanes Gammaglobulin (HGG). Die Tiere bekamen hierfür in einwöchigem Abstand 0,1 g HGG (Sandoglobulin^R), vermischt mit 2 ml komplettem Freund'schem Adjuvans (Behringwerke, Marburg), beidseits in den M. gluteus injiziert. Nach 4 Wochen erfolgte eine periphere venöse Blutabnahme. Im Plasma wurde durch den Doppelimmundiffusionstest nach Quchterlony das Vorhandensein von präzipitierbaren Antikörpern getestet.

2.3. Nahrungsstimulation

2.3.1 Versuchsaufbau

Als Versuchstiere wurden Bastardhunde mit einem Gewicht von 10 bis 15 kg mit 25 mg/kg KG Pentobarbital-Na (Nembutal^R, Deutsche Abott GmbH) narkotisiert und anschließend intubiert. Sodann erfolgte eine Kanülierung der beiden Femoralarterien mit Polyäthylenkathetern (Cavafix^R 1,0). Beide arteriellen Katheter wurden bis zur Aorta abdominalis vorgeschoben. Ein Arterienkatheter^R diente zur Abnahme der Referenzprobe mit einer 50 ml Perfusor^R Spritze durch eine Zugpumpe, der andere zur Überwachung und Registrierung des Blutdruckes. Der venöse Katheter wurde einerseits zur Blutabnahme für die Hormonbestimmung, andererseits für Infusionen und Medikamente benutzt.

Es schloß sich die Präparation der linken A. carotis interna unter sorgfältiger Schonung des N. vagus an. Nach distaler Ligatur des Gefäßes erfolgte das Verschieben eines röntgenpositiven Katheters retrograd in die Aorta thoracalis und nach Passieren der Aortenklappe in das linke Herz. Zur Lagekontrolle des Katheters diente eine abschließende Röntgendurchleuchtung, um sicher zu gehen, daß die Katheterspitze frei in der linken Herzkammer pulsiert. Nun folgte oral das Einführen eines Magenschlauches und die Kontrolle der Lage im Magencorpus durch Röntgen. Vor der ersten Messung, sowie während des Versuchs wurden regelmäßig im Blut die Gaspartialdrücke und der Säurebasenstatus bestimmt. Der Sauerstoffpartialdruck wurde, wenn nötig, auch durch Sauerstoffzugabe zur Atemluft konstant zwischen 80 und 90 mm Hg, eine Azidose wenn erforderlich mit Bicarbonatlösung ausgeglichen.

Zusätzlich erfolgte während des Versuchs die blutige Messung des arteriellen Blutdruckes (Statham pressure Transducer) sowie die Registrierung von Herzfrequenz und Atmung.

Nach Überprüfung und Messung der genannten Parameter begann die Basalmessung der Durchblutung und Hormone: Die Microspheres-

Lösung wurde langsam, nach sorgfältigem Durchmischen mit einem Rüttler, durch den Herzkatheter über 30 sec. injiziert und mit Kochsalzlösung nachgespült. Parallel hierzu verlief die Abnahme der arteriellen Referenzprobe ab Injektionsbeginn für 1,5 Minuten, sowie zweier venöser Blutproben von je 10 ml zur Hormonbestimmung. Nach intragastraler Nahrungsgabe erfolgte jeweils eine venöse Blutabnahme zur Hormonbestimmung nach 5, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten sowie eine Durchblutungsmessung nach 15 bzw. 60 Minuten. Das abgenommene Blut wurde sofort jeweils zur Hälfte in ein Blutröhrchen mit 25.000 KIE Trasylol^R (Bayer) und einem Tropfen Heparin zur Gewinnung von Plasma sowie ein Serumröhrchen abgefüllt. Während des gesamten Versuchs wurde als Volumenersatz 500 ml Kochsalzlösung appliziert.

2.3.2 Verwendete Nahrungsstimuli

Die intragastral verabreichten Nahrungsstimuli sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Zum einen wurde gewöhnliches Hundefutter (Chappi^R), zum anderen eine Sondenkost (Biosorbin^R) verwendet, welche im Gegensatz zu ersterem flüssig ist und als Eiweißbestandteile das dem Hund unbekannte Laktalbumin und Caseinat enthält. Um die Wirkung einzelner Protein selektiv zu testen wurden zudem 5g Rinderalbumin (BSA, Calbiochem) und humanes Gammaglobulin (HGG, Sandoglobulin, Sandoz Nürnberg) sowohl proteinäquivalent mit 5g als auch in der Menge von 1g vor und nach Sensibilisierung verabreicht. Somit konnten die für den Hund bekannten Nahrungsstoffe Hundefutter, BSA und HGG nach Sensibilisierung mit unbekannten wie der Sondenkost und 1g bzw. 5g HGG vor Sensibilisierung gegenüber gestellt werden.

Tabelle 3

Verwendete Nahrungsstimuli

	Hundefutter	Biosorbin	HGG	BSA
Menge	60 ml ad 100 ml Wasser gemixt	23 g ad 100 ml Wasser	1 g und 5 g ad 100 ml Wasser	5 g ad 100 ml Wasser
Konsistenz	breiähnlich	flüssig	flüssig	flüssig
Eiweissgehalt	5 g	5 g	1 g und 5 g	5 g
Kohlehydrate	5 g	12,7 g	—	—
Fett	2 g	3,45 g	—	—
Sonstiges	Elektrolyte, Vitamine	Vitamine, Elektrolyte, L-Cystin	—	—
pH	6,4	6,4	1g : 6,8 5g : 7,2	7,2
Energiegehalt (kJ)	252	437	1g : 16 5g : 80	80
Osmolalität (mOsm/kg)	220	355	1g : 60 5g : 300	520

Die verschiedenen Stimuli wurden jeweils langsam über den Magenschlauch intragastral verabreicht und sodann Blutproben zur Hormonbestimmung entnommen sowie die Durchblutungsmessung nach Gabe von Sondenkost und Hundefutter bei jeweils fünf Tieren nach einer Stunde durchgeführt. Wegen der zu erwartenden schnelleren Passage der flüssigen Sondennahrung durch den oberen Gastrointestinaltrakt wurde bei dieser Gruppe auch schon zur zehnten Minute die Mikrozirkulation bestimmt.

2.3.3 Zusätzliche Durchblutungsmessungen

Um genauere und aussagekräftigere Korrelationen zwischen Durchblutung und Hormonfreisetzung zu erhalten, erfolgte bei fünf Hunden nach Gabe von Sondenkost zusätzlich Mikrozirkulationsmessungen zur dreißigsten und vierzigsten Minute parallel zur Blutentnahme sowie nach Futtergabe bei einem weiteren Hund nach 15, 30, 40 und 60 Minuten und einem zweiten Tier nach 15, 40, und 60 Minuten.

2.4 Trunkuläre Vagotomie (TV)

Um eine Aussage über den Einfluß des N. vagus auf die nahrungs- und antigenstimulierte Mikrozirkulation und Hormonfreisetzung machen zu können, wurde 60 Minuten nach Hundefuttergabe (n=5) sowie nach Antigenstimulation mit 1g HGG (n=7) eine akute transthorakale trunkuläre Vagotomie (TV) durchgeführt.

Nach Injektion von zwei Milliliter Succinylcholin (Lysthenon forte ^R 2%, Horm. Chem., München) und anschließender Beatmung erfolgte die Eröffnung des Thorax links lateral in Höhe des 7. oder 8. ICR. Der Ösophagus wurde vorsichtig von der Aorta thoracica getrennt und umschlungen, danach vorderer und hinterer Vagusast aufgesucht, jeweils ein 1 cm langes Stück reseziert und der Thorax verschlossen. Wiederum wurden Blutgase, Bikarbonat, Basenüberschuß, sowie Herzfrequenz und Blutdruck kontrolliert. Fünf Minuten nach TV schloß sich eine Durchblutungsmessung an. Blut zur Hormonbestimmung wurde 5, 10 und 15 Minuten nach TV entnommen (Abb.2).

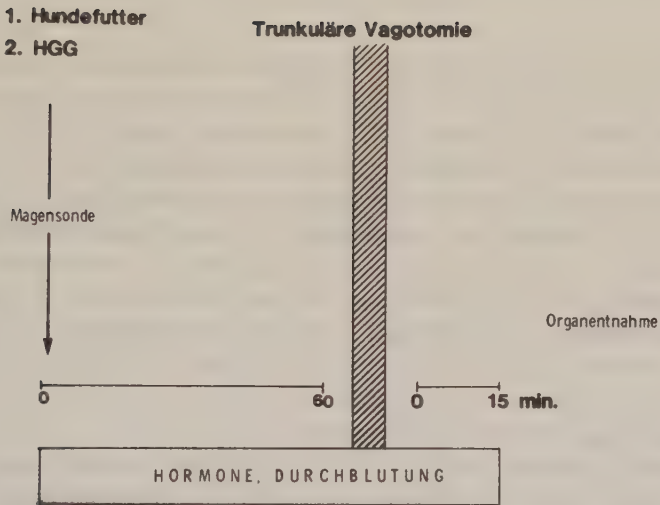


Abb. 2:

Versuchsablauf bei akuter trunkulärer Vagotomie (TV)

2.5 Radioimmunologische Bestimmungsmethoden

2.5.1 Sekretin (nach Angaben von PD Dr. Teichmann)

Antigen

Als Antigen wurde hochgereinigtes natürliches Sekretin (Karolinska Institut, Stockholm, Schweden) verwandt.

Radioaktive Markierung

Die Markierung wurde mit Chloramin-T und N-Desaminotyrosyl-Beta-Alanyl-Sekretin (DATA-Sekretin, Fa. Paesel, Frankfurt) nach der

Methode von Bataille et al. (5) durchgeführt. Die spezifische Aktivität lag bei 420 $\mu\text{Ci/nMol}$.

Antikörper

Es wurde der Sekretinantikörper der Firma Calbiochem. La Jolla, USA verwandt. Die Sensitivität des Radioimmunoassays, gemessen anhand der "Detection Limit" (127), betrug $\leq 1 \text{ pMol/l}$.

Es bestand keine Kreuzreaktivität mit Cholecystokinin, Gastrin, Somatostatin sowie speziell innerhalb der Sekretinfamilie. Standardkurven im hormonfreien Plasma und im Null-Plasma sind parallel.

Die Erstellung der Standardkurve erfolgte mit dem Radioimmunoassayprogramm 09815 - 14254 und dem Rechner HPL 9815 A der Firma Hewlett - Packard.

Radioimmunoassay

Das Inkubationsvolumen beträgt 1 ml. Unbekannte Proben wurden mit einem Volumen von 300 μl eingesetzt. Die unspezifische Bindung lag bei 6%, die spezifische Bindung im Mittel bei 28%. Die Trennung von freiem gebundenem Hormon erfolgte mittels zweitem Antikörper der Firma Calbiochem in der Verdünnung 1 : 100.

Die Berechnung der unbekannten Serumproben wurde mit o.g. Radioimmunoassayprogramm durchgeführt.

Reproduzierbarkeit

Der Intraassay-Variationskoeffizient ist 11 %, der Interassay-Variationskoeffizient 14 %. Die Wiederfindungsrate des zugegebenen Antigens beträgt für 4 pg/ml 82 - 110 %.

2.5.2 Gastrin (118)

Antigen

Als Antigen wurde synthetisches menschliches Gastrin (SHG - I) der Firma Calbiochem verwandt.

Radioaktive Markierung

Die Markierung erfolgte mit Chloramin-T nach der Methode von Greenwood et al. (56). Die spezifische Aktivität lag bei 550 $\mu\text{Ci/nMol}$.

Antikörper

Der Gastrin-Antikörper wurde von Prof. Dr. J. Thompson, Galveston, Texas sowie Prof. Dr. Ph. Rayford, Little Rock, Arkansas für diese Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Die Endverdünnung betrug 1 : 200 000, die Sensitivität des Radioimmunoassays, gemessen anhand der "Detection Limit" (127), betrug $\leq 0,5 \text{ pMol/l}$. Auf molarer Basis wurde von dem Antikörper SHG I, Mini-Gastrin 13, Mini-Gastrin 14 und Big-Gastrin gleich gebunden. Es bestand keine Kurzreaktivität mit Glukagon, Sekretin, Gastric Inhibitory Polypeptide und Vasoactive Intestinal Polypeptide. Eine Kreuzreaktivität mit Cholecystokinin wurde erst ab einer Konzentration von 10 000 pg nachweisbar. Standardkurven im Plasma als auch im Serum sind parallel.

Die Standardkurve wurde mit dem Radioimmunoassay-Programm 09815 - 14254 und dem Rechner HPL 9815 A der Fa. Hewlett-Packard erstellt.

Radioimmunoassay

Das Inkubationsvolumen beträgt 2 ml. Unbekannte Proben wurden mit einem Volumen von 100 μl eingesetzt. Die unspezifische Bindung betrug $\leq 4 \%$, die spezifische im Mittel 24 %. Die Trennung von freiem und gebundenem Hormon erfolgte mit Amberlite - Typ CG - 400 II (Fa. Serva, Heidelberg). Die Berechnung der unbekannten Serumproben erfolgte mit o.g. Radioimmunoassayprogramm.

Reproduzierbarkeit

Die Intraassay-Variabilität betrug 9 %, der Interassay-Variationskoeffizient 12,6 % bei einer Probe mit 17 pg/ml. Die Wiederfindungsrate des zugegebenen Antigens lag im Mittel bei 92 %.

2.5.3 Plasma Insulin

Die Bestimmung der Plasma Insulin Konzentrationen erfolgte mit einem Radioimmunoassay-Kit der Fa. Amersham-Buchler.

3. Statistik

Die Berechnung der Signifikanzen zwischen verschiedenen Gruppen von Hunden erfolgte mit dem Wilcoxon Test für unverbundene Stichproben bei nicht parametrischer Verteilung.

Für intraindividuelle Vergleiche wurde der gepaarte t-Test für verbundene Stichproben gewählt. Alle Werte sind als Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes angegeben.

Signifikante Unterschiede mit $p \leq 0,05$ sind in den Abbildungen mit einem, Unterschied mit $p \leq 0,01$ mit zwei Sternen gekennzeichnet.

Die Signifikanzen zu den Korrelationen sind nach dem Spearmanschen Rang-Korrelationskoeffizienten berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Darstellung der kreislaufphysiologischen Parameter

Das Herzzeitvolumen ändert sich während der Versuchsdauer von sechzig Minuten nicht. In der mit Biosorbin^R stimulierten Gruppe zeigt sich zwar ein leichter Abfall um 0,4 l/min nach einer Stunde, der aber statistisch nicht signifikant ist.

Tabelle 4

Herzzeitvolumen (l/min) vor und nach Nahrungsgabe

	basal	10 min	60 min
Hundefutter n = 5	1,9 ± 0,4	—	2,6 ± 0,7
Biosorbin n = 5	2,08 ± 0,25	2,05 ± 0,28	1,68 ± 0,21

Nach transthorakaler Vagotomie kommt es zu keiner Veränderung des HZV.

Tabelle 5

Herzzeitvolumen (l/min) vor und nach akuter TV

	60 min	5 min nach TV
Hundefutter n = 5	2,6 ± 0,7	2,12 ± 0,4
HGG n = 7	2,6 ± 0,8	2,8 ± 0,9

Tabelle 6

Herzfrequenz vor und nach Nahrungsgabe

	basal	10 min	60 min
Hundefutter n = 5	170 $\pm$ 13		167 $\pm$ 9
Biosorbin n = 5	149 $\pm$ 7	150 $\pm$ 6	143 $\pm$ 6

Herzfrequenz und Blutdruck bleiben in allen zwei Versuchskollektiven bis zur sechzigsten Minute konstant.

Tabelle 7

Systolischer Blutdruck (mm Hg) vor und nach Nahrungsgabe

	basal	10 min	60 min
Hundefutter n = 5	186 $\pm$ 13		181 $\pm$ 8
Biosorbin n = 5	185 $\pm$ 14	175 $\pm$ 17	166 $\pm$ 12

Die akute trunkuläre Vagotomie hat keinen Einfluß auf die Herzfrequenz und nur einen geringen auf den Blutdruck, dessen Abnahme 12 % in den beiden Kollektiven beträgt.

Tabelle 8

Systolischer Blutdruck (mm Hg) vor und nach akuter TV

	60 min	5 min nach TV
Hundefutter n = 5	181 ± 8	169 ± 13
HGG n = 7	185 ± 18	162 ± 14

Tabelle 9

Herzfrequenz vor und nach akuter TV

	60 min	5 min nach TV
Hundefutter n = 5	167 ± 9	160 ± 11
HGG n = 7	148 ± 16	143 ± 14

Weiterhin wurde der Hämatokrit zu Beginn und am Ende jedes Versuchs bestimmt. Er zeigt keine Veränderungen.

Tabelle 10

Hämatokrit

	Anfang	Ende des Versuchs
Hundefutter n = 5	41 ± 2	43 ± 3
Biosorbin n = 5	41 ± 2	44 ± 2
HGG n = 7	36 ± 3	33 ± 3

4.2. Nahrungsstimulation durch Hundefutter

4.2.1 Postprandiale mikrozirkulatorische Veränderungen

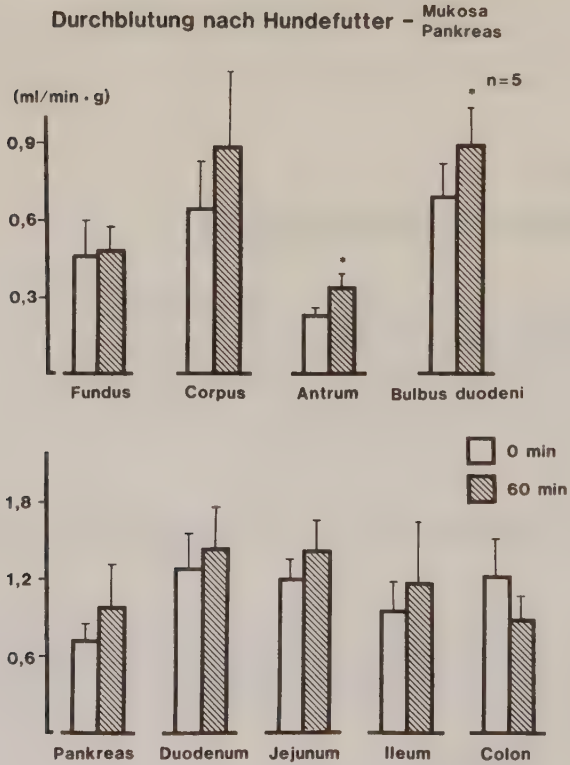


Abb. 3:

Basale und postprandiale Durchblutung (ml/min.g) nach Gabe von Hundefutter in der Mukosa des Magen-Darmtraktes und Pankreas

Abb. 3 zeigt die Veränderungen der Mukosa- und Pankreasdurchblutung vor und 60 Minuten nach intragastraler Gabe von Hundefut-
ter. In der Magenmukosa kommt es im Corpus und Antrum zu einer
Durchblutungszunahme, im Corpus von $0,65 \pm 0,17$ auf $0,89 \pm 0,3$
ml/min · g und im Antrum von $0,23 \pm 0,02$ auf $0,33 \pm 0,04$ ml/min · g.
Letzterer ist statistisch signifikant. Auch im Bulbus duodeni
erhöht sich die Durchblutung signifikant von $0,68 \pm 0,12$ auf $0,89$
 $\pm 0,16$ ml/min · g. Im gesamten Dünndarm ist ebenfalls ein Durch-
blutungsanstieg festzustellen, wohingegen in der Colonmukosa eine
Reduktion nachweisbar ist.

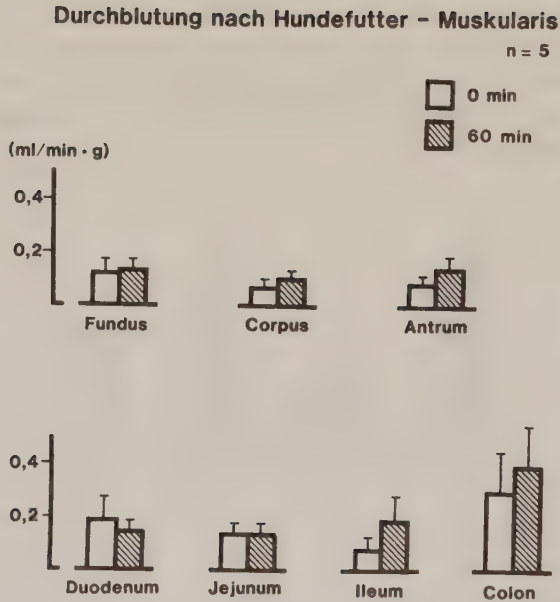


Abb. 4:

Basale und postprandiale Durchblutung (ml/min·g) nach Gabe von Hundefutter in der Muskularis des Magen-Darmtraktes.

In Abb. 4 ist die Muskularisdurchblutung dargestellt. Ein geringer Durchblutungsanstieg ist im Magenantrum und -corpus, sowie den distalen Darmteilen zu finden.

4.2.2 Postprandiale Hormonveränderungen

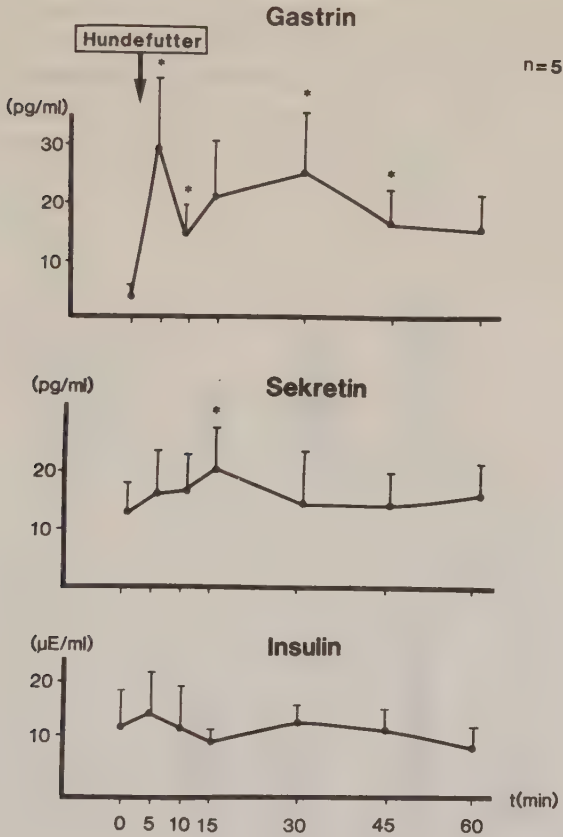


Abb. 5:

Serum Gastrin (pg/ml), Plasma Sekretin (pg/ml) und Plasma Insulin (μE/ml) vor und nach Gabe von Hundefutter

In Abb. 5 ist die entsprechende postprandiale Hormonfreisetzung von Gastrin, Sekretin und Insulin wiedergegeben. Nach Gabe von Hundefutter ist ein sofortiger, signifikanter Anstieg des Serum Gastrins von 3 ± 1 auf 29 ± 13 pg/ml festzustellen. Gastrin bleibt bis zur sechzigsten Minute erhöht.

Sekretin wird signifikant freigesetzt zur fünfzehnten Minute von basal 13 ± 5 auf 20 ± 8 pg/ml und bleibt ebenfalls erhöht bis zur sechzigsten Minute auf 15 ± 6 pg/ml. Insulin dagegen zeigt keine signifikanten Veränderungen.

4.3 Nahrungsstimulation durch Sondenkost (Biosorbin^R)

4.3.1 Postprandiale mikrozirkulatorische Veränderungen

In der zweiten Gruppe wurde der Einfluß der Sondenkost Biosorbin^R auf Mikrozirkulation und Hormonfreisetzung untersucht.

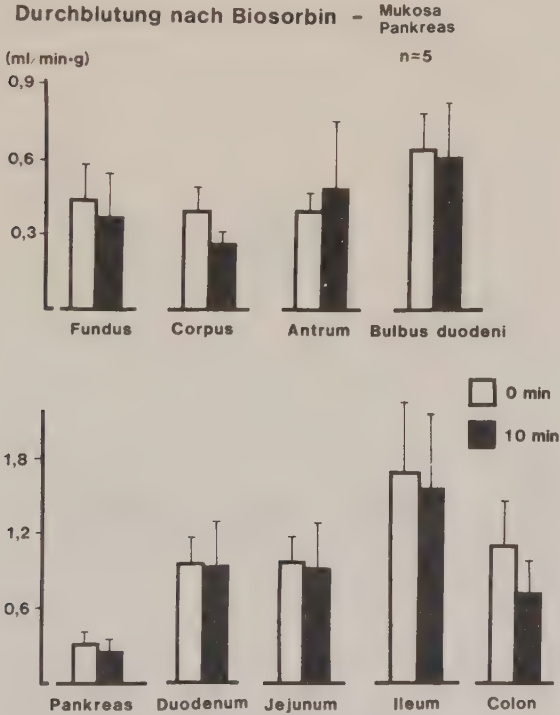


Abb. 6:

Basale und postprandiale Durchblutung (ml/min.g) nach Gabe von Sondenkost (Biosorbin^R) in der Mukosa des Magen-Darmtraktes und Pankreas.

Abb. 6 zeigt die Veränderung der Durchblutung, die 10 Minuten nach Gabe von Sondenkost in der Mukosaschicht auftreten:

Im Magen ist lediglich im Antrum eine geringe Durchblutungssteigerung festzustellen; Duodenum, Jejunum und Ileum zeigen keine Veränderungen und im Colon findet sich eine Reduktion der Mikrozirkulation.

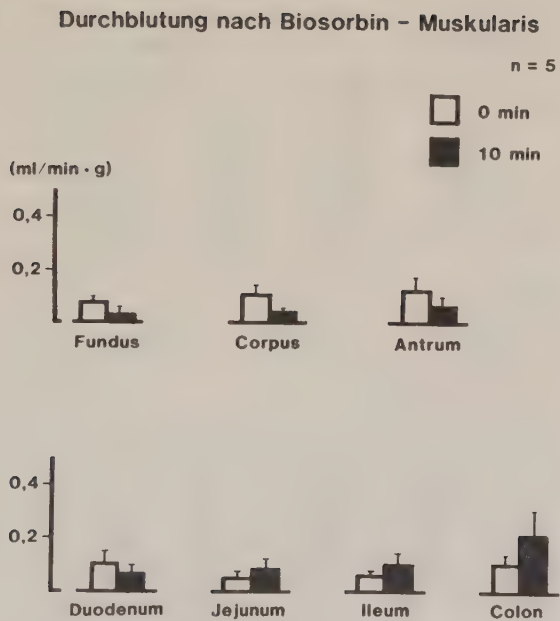


Abb. 7:

Basale und postprandiale Durchblutung (ml/min · g) nach Gabe von Sondenkost (Biosorbin^R) in der Muskularis des Magen-Darmtraktes.

In Abb. 7 sind die entsprechenden Werte für die Muskularisdurchblutung dargestellt. Hier kommt es im Magen und Duodenum zu einem leichten Durchblutungsabfall. Im Gegensatz dazu nimmt in den übrigen Dünn- und Dickdarbereichen die Durchblutung zu.

10 Minuten nach Gabe von Sondenkost kommt es somit in der Magen- und Duodenummuskularis zu einer Verminderung der Mikrozirkulation zwischen 50 und 60 %, wohingegen die Muskelschicht von Jejunum und Ileum eine Steigerung um 60 bzw. 67 % und die des Colon sogar um 100 % aufweisen.

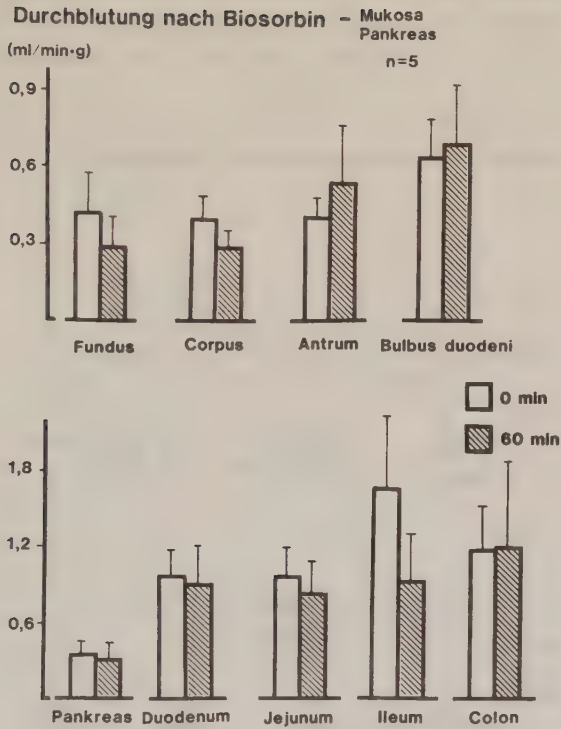


Abb. 8:

Basale und postprandiale Durchblutung (ml/min·g) nach Gabe von Sondenkost (Biosorbin^R) in der Mukosa des Magen-Darmtraktes und Pankreas

Abb. 8 vergleicht die basale Durchblutung mit derjenigen 60 Minuten nach Stimulation mit Sondenkost für die Mukosaabschnitte. Auch nach dieser Zeit ist ein Durchblutungsanstieg lediglich im Magenantrum von $0,4 \pm 0,07$ auf $0,54 \pm 0,23$ ml/min·g um 30 % festzustellen.

Durchblutung nach Biosorbin - Muskularis

n = 5

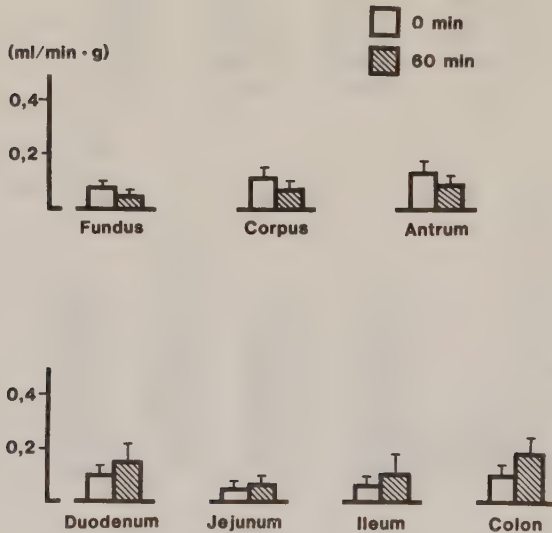


Abb. 9:

Basale und postprandiale Durchblutung (ml/min·g) nach Gabe von Sondenkost (Biosorbin^R) in der Muskularis des Magen-Darmtraktes

In Abb. 9 sind die entsprechenden Durchblutungsveränderungen der Muskularisschicht 60 Minuten nach Sondenkostgabe dargestellt. Wie schon zur zehnten Minute kommt es in allen drei Magenabschnitten zu keiner wesentlichen Veränderung. Im Dünn- und Dickdarm steigt die Zirkulation wiederum an.

4.3.2 Postprandiale Hormonveränderungen

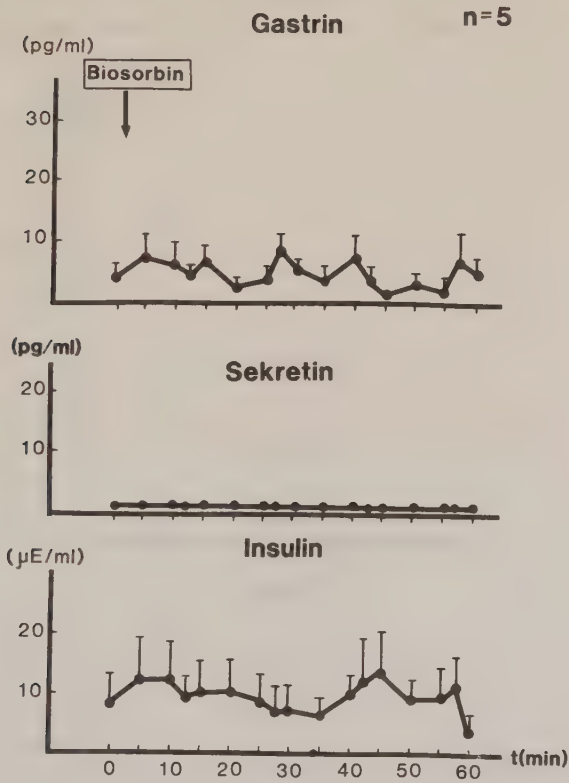


Abb. 10:

Serum Gastrin (pg/ml), Plasma Sekretin (pg/ml) und Plasma Insulin (μ E/ml) vor und nach Gabe von Sondenkost (Biosorbin^R)

Abb. 10 stellt den Verlauf der drei gemessenen Hormone dar. Beim Serum Gastrin zeigt sich lediglich eine inkonstante geringe, nicht signifikante Freisetzung. Während des gesamten Zeitraumes wird kein Sekretin freigesetzt. Auch der Verlauf des Insulins zeigt keine signifikante Veränderung. Es kommt zu einem leichten Anstieg von basal 8 ± 5 auf 12 ± 6 $\mu\text{E/ml}$ nach 5 bzw. 10 und 15 Minuten.

4.4 Postprandiale Hormonveränderungen nach Gabe von Rinderalbumin (BSA)

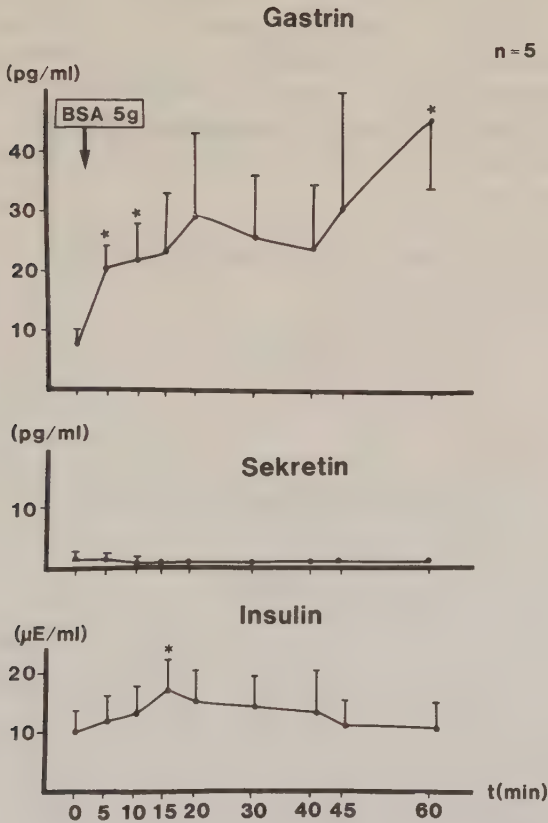


Abb. 11:

Serum Gastrin (pg/ml), Plasma Sekretin (pg/ml) und Plasma Insulin (μ E/ml) vor und nach Gabe von Rinderalbumin (BSA)

Die Konzentration von Gastrin, Sekretin und Insulin nach Stimulation mit 5g BSA zeigt Abb. 11.

Es kommt sofort zu einer signifikanten Erhöhung des Serumgastrins von basal 8 ± 2 pg/ml auf 21 ± 3 bzw. 22 ± 6 pg/ml zur fünften und zehnten Minute. In der folgenden Zeit bleibt Gastrin erhöht auf Werte zwischen 23 bis 30 pg/ml, um dann zur sechzigsten Minute ein Maximum von 46 ± 11 pg/ml zu erreichen. Sekretin wird dagegen nicht stimuliert. Weiterhin steigt die Insulinkonzentration im Blut signifikant von 10 ± 4 μ E/ml auf 17 ± 5 μ E/ml zur fünfzehnten Minute an.

4.5 Postprandiale Hormonveränderung nach Gabe von 5 g humanem Gammaglobulin (HGG)

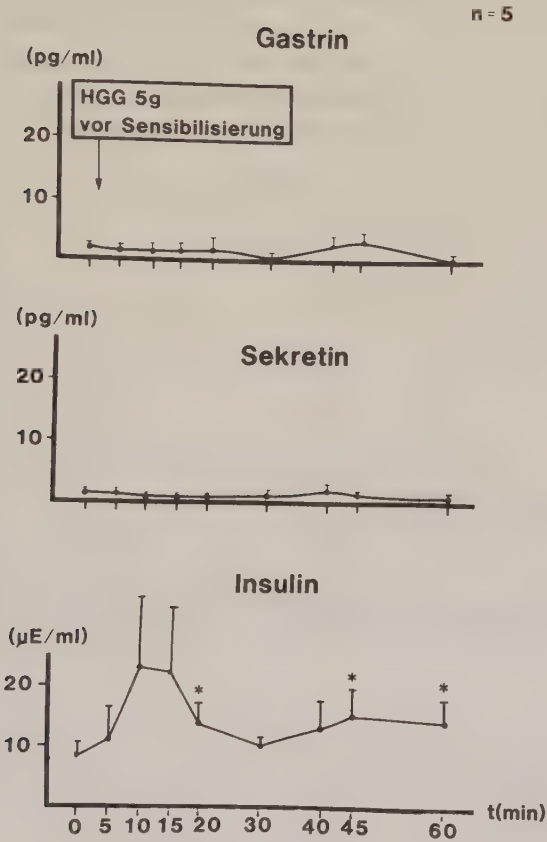


Abb. 12:

Serum Gastrin (pg/ml), Plasma Sekretin (pg/ml) und Plasma Insulin (μ E/ml) vor und nach Gabe von 5 g humanem Gammaglobulin (HGG).

Abb. 12 veranschaulicht die Gastrin- und Sekretinfreisetzung nach Stimulation von 5 g HGG vor Sensibilisierung.

Die verwendete Menge entspricht äquivalent der Proteinmenge in den beiden nahrungsstimulierten Gruppen. Bis zur sechzigsten Minute ist weder bei der Serumgastrin-, noch bei der Sekretinkonzentration im peripheren Blut ein Anstieg festzustellen. Lediglich die Insulinkonzentration ist signifikant nach 20 Minuten und auch noch nach 45 und 60 Minuten erhöht.

4.6 Stimulation durch intragastrale Antigengabe (HGG)

Die Abb. 13 stellt den zeitlichen Verlauf von Serum Gastrin nach Gabe von 1 g HGG intragastral verabreicht vor und nach systemischer Sensibilisierung dar.

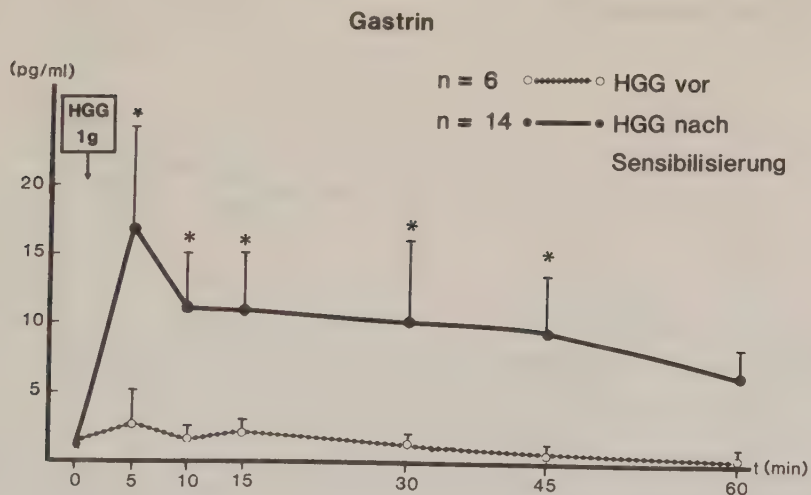


Abb. 13:

Serum Gastrin (pg/ml) nach Gabe von HGG vor und nach Sensibilisierung

Vor Immunisierung ist keine Änderung des Serum Gastrins bei sechs Hunden festzustellen.

Nach Sensibilisierung jedoch kommt es nach intragastraler HGG Gabe zu einem starken und signifikanten Anstieg des Serumgastrins von basal 2 ± 1 pg/ml auf 17 ± 7 pg/ml schon nach fünf Minuten. In der folgenden Zeit ist das Gastrin im Mittel bis zur dreißigsten Minute auf Werte zwischen 10 und 11 pg/ml signifikant erhöht, um sich dann langsam bis zur sechzigsten Minute wieder dem Basalwert anzunähern.

Abb. 14 veranschaulicht den Verlauf der Plasma-Sekretionskonzentration vor und nach Sensibilisierung mit HGG.

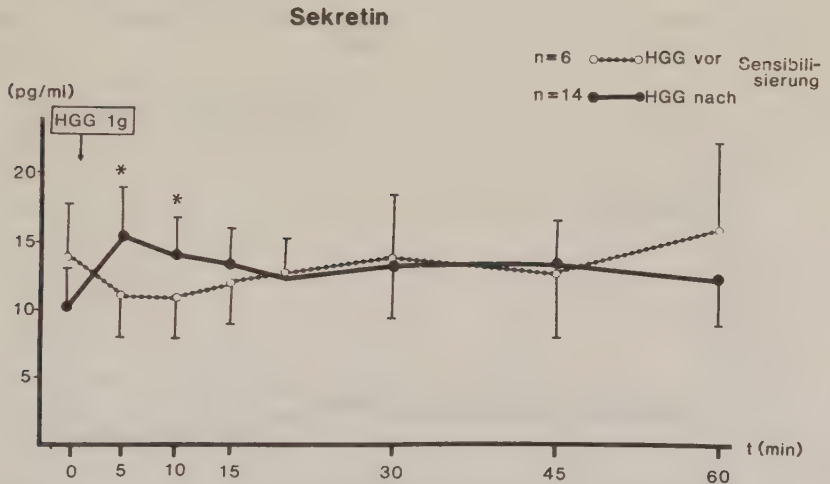


Abb. 14:

Plasma Sekretin (pg/ml) nach Gabe von HGG vor und nach Sensibilisierung.

Nach intragastraler Gabe von 1 g HGG ist bei nicht sensibilisierten Hunden kein Anstieg der Sekretinkonzentration festzustellen.

Nach Sensibilisierung jedoch zeigt sich auch bei Sekretin nach fünf Minuten ein Anstieg von 10 ± 3 auf 16 ± 4 pg/ml zur fünften und auf 14 ± 3 pg/ml zur zehnten Minute; diese Anstiege sind signifikant. Danach kommt es auch hier zu einer Annäherung an den Basalwert.

Abb. 15 stellt den Verlauf von Insulin dar. Hierbei ist weder vor, noch nach Immunisierung eine signifikante Änderung festzustellen.

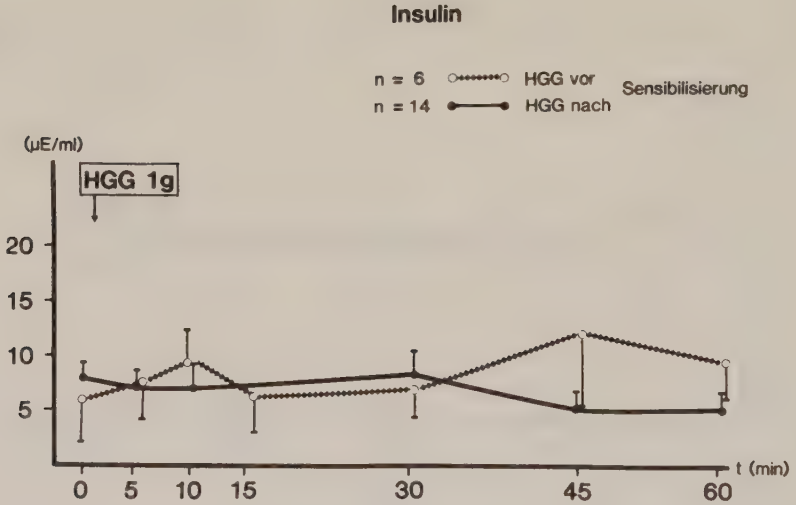


Abb. 15:

Plasma Insulin ($\mu\text{E/ml}$) nach Gabe von HGG vor und nach Sensibilisierung

Weder 1 g noch 5 g HGG sind in der Lage die Serumkonzentration von Gastrin, Sekretin und Insulin nach enteraler Gabe signifikant zu ändern. Nach Immunisierung mit HGG und Verabreichung von nur einem Gramm HGG als Antigen intragastral wird Gastrin sofort in signifikant erhöhter Menge freigesetzt. Ebenso kommt es zu einer signifikanten Zunahme des Sekretins zur zehnten und fünfzehnten Minute. Im Gegensatz hierzu ändert sich die Insulinmenge im Blut nicht.

4.7 Vergleich der Durchblutungsveränderung nach Nahrungs- und Antigenstimulation (HGG)

Um die Stimulation durch ein Antigen (HGG) mit der durch Sondenkost und Hundefutter vergleichen zu können, sind in Abb. 16 bis 22 Zunahme (+), bzw. Abnahme (-) der Durchblutung nach 10 bzw. 60 Minuten dargestellt. Die Ergebnisse nach Gabe von 1 g HGG beim sensibilisierten Hund (n=5) sind früheren Untersuchungen entnommen (116, 118)

4.7.1 10 Minuten

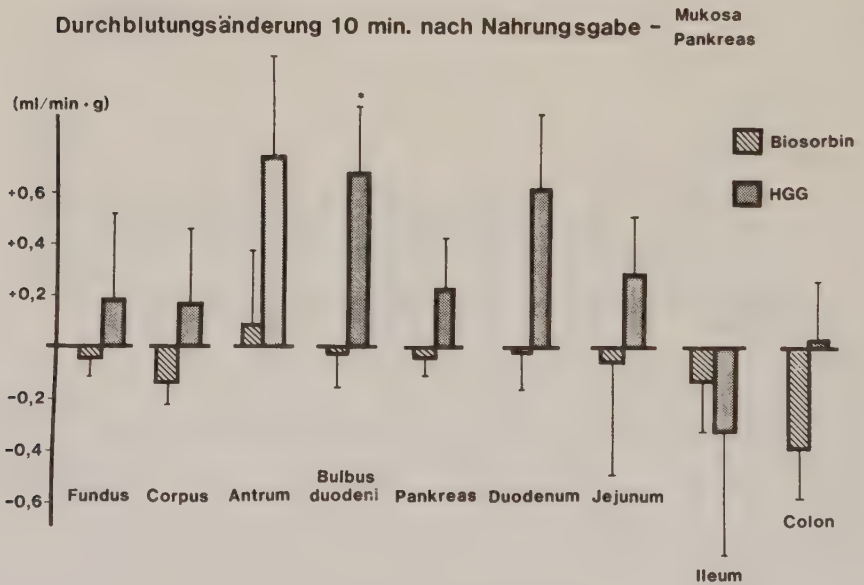


Abb. 16:

Durchblutungsänderungen (ml/min · g) 10 min nach Nahrungsgabe in der Mukosa des Magen-Darmtraktes und Pankreas

In Abb. 16 ist der Vergleich der Stimulation von Sondenkost und oraler Antigengabe dargestellt.

Es zeigt sich, wie schon beschrieben, daß bei Stimulation mit Sondenkost mit Ausnahme der Antrum mukosa, in der es zu einer Durchblutungszunahme von $+ 0,09 \pm 0,28 \text{ ml/min} \cdot \text{g}$ kommt, in keinem Magendarmabschnitt eine Hyperämie auftritt.

Im Gegensatz hierzu findet nach Antigenstimulation (1 g HGG im sensibilisierten Tier) in der Mukosa des gesamten Magen-Darmtraktes eine Erhöhung der Mikrozirkulation statt, am geringsten im Fundus und Corpus, am stärksten im Antrum ($+ 0,75 \pm 0,42 \text{ ml/min} \cdot \text{g}$) sowie dem angrenzenden Bulbus duodeni ($+ 0,68 \pm 0,25 \text{ ml/min} \cdot \text{g}$). Je weiter distal man nun die Durchblutungsänderung betrachtet, umso geringer wird die Zunahme. Im Ileum ist sogar eine Durchblutungs-minderung festzustellen. Die Mikrozirkulation des Pankreas erhöht sich um $+ 0,23 \pm 0,18 \text{ ml/min g}$.

Eine Nahrungsstimulation mit Biosorbin^R ist also im Gegensatz zur Antigenstimulation nirgendwo in der Lage eine wesentliche Hyperämie zu bewirken. Die Unterschiede sind besonders deutlich im Antrum, dem Bulbus duodeni sowie dem Duodenum.

Durchblutungsänderung 10 min. nach Nahrungsgabe -Muskularis

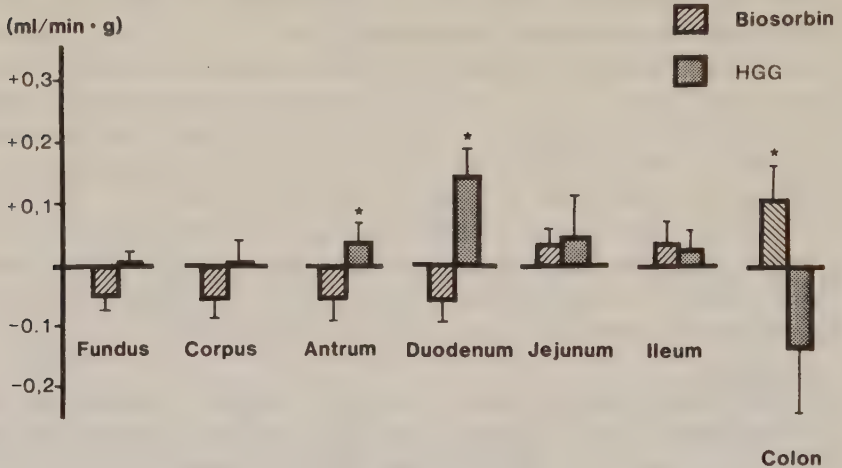


Abb. 17:

Durchblutungsänderung (ml/min·g) 10 min. nach Nahrungsgabe in der Muskularis des Magen-Darmtraktes.

In Abb. 17 sind die entsprechenden Veränderungen für die Muskularis dargestellt.

Unterschiede beider Gruppen sind im Magenfundus- und Corpusbereich vorhanden. Im Magenantrum und Duodenum sowie dem Colon sind sie signifikant voneinander verschieden.

4.7.2 60 Minuten

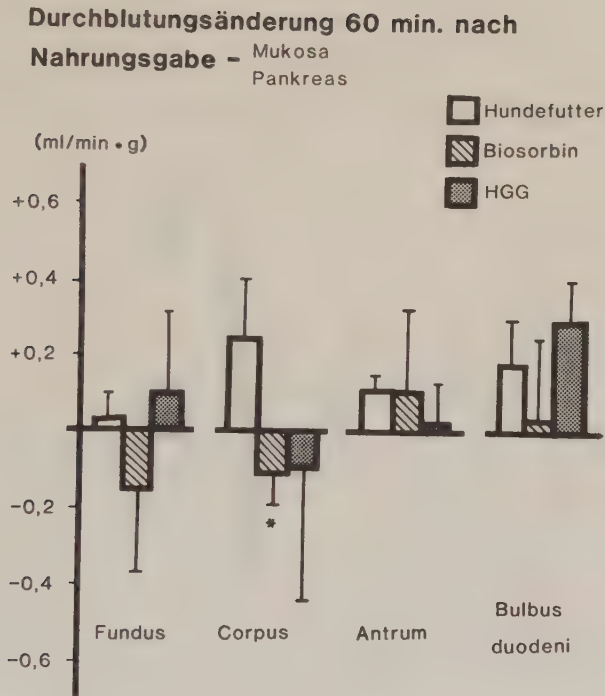


Abb. 18:

Durchblutungsänderung (ml/min · g) 60 min. nach Nahrungsgabe im Bulbus duodeni und Mukosa des Magens

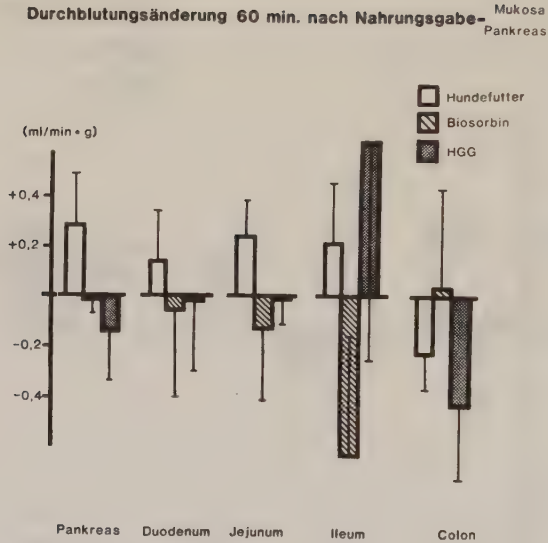


Abb. 19:

Durchblutungsänderung (ml/min · g) nach 60 min in der Mukosa von Dünndarm und Colon

Abb. 18 und 19 vergleichen die Zunahme (+) bzw. Abnahme (-) der Mukosadurchblutung 60 Minuten nach Stimulation.

Von allen drei Nahrungen ist nur Hundefutter in der Lage eine homogene Hyperämie in der Schleimhaut mit Ausnahme des Colons hervorzurufen. Im Magencorpus führt es zu einer signifikanten Steigerung der Durchblutung verglichen mit der Biosorbinstimulation. Biosorbin^R bewirkt weder zur zehnten noch zur sechzigsten Minute einen wesentlichen Effekt auf die Durchblutung. Die Hy-

perämie 10 Minuten nach Antigengabe ist nach 60 Minuten nur noch im Bulbus duodeni vorhanden. Allerdings kommt es nach einer Stunde zu einem Durchblutungsanstieg im Ileum, der zur zehnten Minute noch nicht vorhanden war. Die Colondurchblutung ist wie zur zehnten Minute erniedrigt.

Durchblutungsänderung 60 min. nach Nahrungsgabe-Muskularis

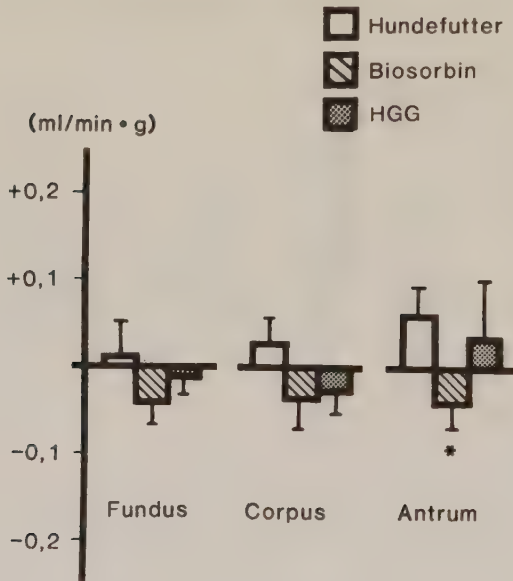


Abb. 20:

Durchblutungsänderung (ml/min · g) 60 min. nach Nahrungsgabe in der Muskularis des Magens

Durchblutungsänderung 60 min.nach Nahrungsgabe-Muskularis

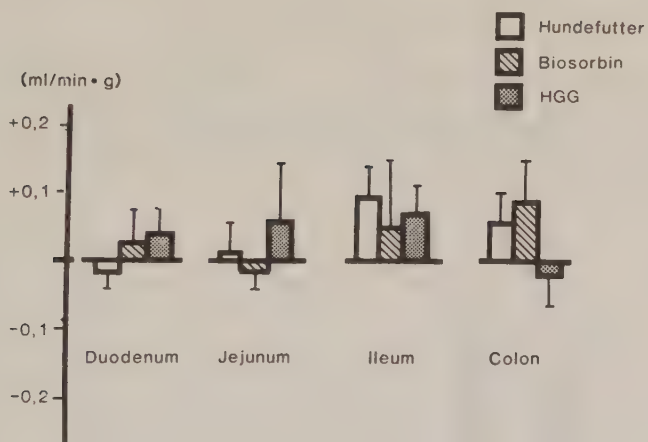


Abb. 21:

Durchblutungsänderung (ml/min · g) in der Muskularis von Dünndarm und Colon 60 Minuten nach Nahrungsgabe

In Abb. 20 und 21 ist der Vergleich der Muskularisdurchblutung zur sechzigsten Minute dargestellt.

Man erkennt, daß Hundefutter zu diesem Zeitpunkt mit Ausnahme des Duodenums die Durchblutung stimuliert. Sondenkost führt in der Muskularis zu einer Durchblutungssteigerung von Ileum und Colon, wohingegen sich in den anderen Abschnitten eine Verminderung darstellt, die im Antrum gegenüber Hundefutter signifikant ist.

Nach Verabreichung von HGG ist die Mikrozirkulation in der Muskularis des Antrums und gesamten Dünndarms erhöht.

Im Vergleich zur zehnten Minute nach Nahrungsgabe ist somit durch Biosorbin^R nur noch eine Durchblutungssteigerung im Ileum und Colon, nicht aber mehr im Jejunum vorhanden, wogegen HGG in diesen Anteilen eine Hyperämie hervorruft.

4.8 Vergleich der Hormonfreisetzung nach Nahrungs- und Antigenstimulation (HGG)

Zum Vergleich der Gastrin- und Sekretinfreisetzung in den verschiedenen Versuchen wurde die sog. integrierte Hormonfreisetzung ermittelt. Dies ist die Hormonkonzentration, die in einer Stunde pro Milliliter Plasma bzw. Serum freigesetzt wird. Die Ergebnisse sind in Abb. 22 und 23 dargestellt.

4.8.1 Integrierte Gastrinfreisetzung

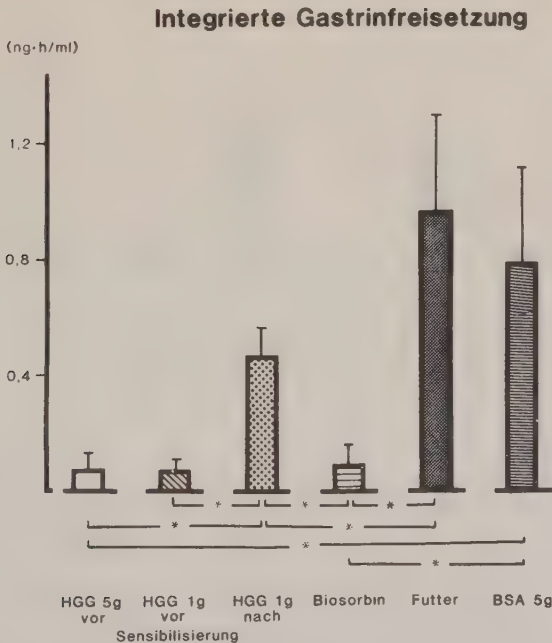


Abb. 22:

Integrierte Gastrinfreisetzung (ng·h/ml) nach Nahrungs- und Antigenstimulation

Sowohl 5 g als auch 1 g HGG setzen vor der Sensibilisierung wenig, nach Sensibilisierung jedoch $0,46 \pm 0,1$ ng·h/ml Gastrin frei. Biosorbin^R, mit einem Proteinanteil von 5 g, führt nur zu einer Freisetzung von $0,09 \pm 0,06$ ng h/ml, Hundefutter mit dem gleichen Proteinanteil aber zu $0,96 \pm 0,33$ ng·h/ml. Dies ist vergleichbar mit den Konzentrationen nach 5 g BSA ($0,78 \pm 0,33$ ng·h/ml) und ist signifikant mehr als nach Stimulation mit 5 g HGG oder Biosorbin^R.

4.8.2 Integrierte Sekretinfreisetzung

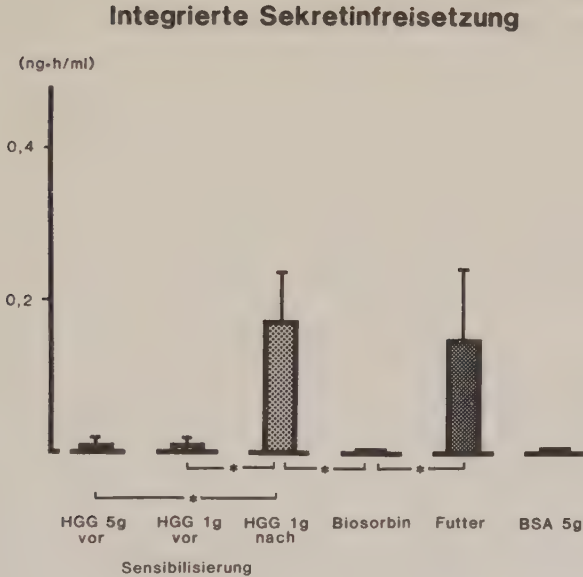


Abb. 23:

Integrierte Sekretinfreisetzung (ng·h/ml) nach Nahrungs- und Antigenstimulation

Auch Sekretin wird vor Sensibilisierung weder von 1 g noch von 5 g HGG und auch nicht von Biosorbin^R freigesetzt. Auch hier führt die Sensibilisierung zu einer wesentlich erhöhten Sekretinausschüttung ($0,17 \pm 0,06$ ng·h /ml).

Sowohl 1 g als auch 5 g HGG vor Sensibilisierung sowie Biosor-

bin^R mit 5 g Proteinanteil führen nur zu einer ähnlich geringen Gastrin- und Sekretinfreisetzung; nach Sensibilisierung jedoch bewirken 1 g HGG eine signifikant erhöhte Ausschüttung dieser Hormone gegenüber der Biosorbinstimulation. Hundefutter, mit einem Proteinanteil von ebenfalls 5 g sowie 5 g BSA, setzt von allen Stimuli das meiste Gastrin frei.

4.9 Einfluß der akuten trunkulären Vagotomie (TV) auf die Mikro- zirkulation

Um den direkten Einfluß des Nervus vagus auf die Mikro-zirkulation nach Futtergabe mit dem nach Antigengabe vergleichen zu können, wurde 60 Minuten nach der gastralen Stimulation akut trunkulär vagotomiert und die Durchblutung erneut fünf Minuten danach gemessen.

4.9.1 Hundefutter

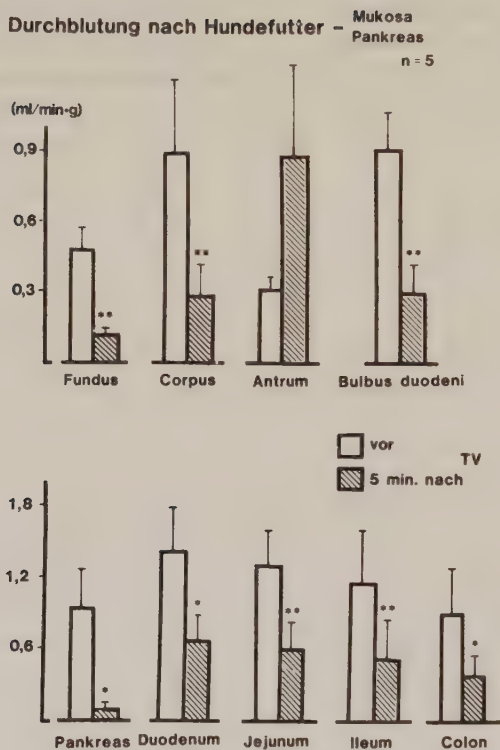


Abb. 24

Durchblutung (ml/min·g) 60 min. nach Hundefuttergabe und nach TV
in der Mukosa des Magen-Darmtraktes und Pankreas

Abb. 24 stellt die Versuchsreihe mit Hundefutter als Vergleich der sechzigsten Minute nach Nahrungsstimulation mit den Werten fünf Minuten nach Vagotomie dar. In den Schleimhautbereichen des Magens findet eine signifikante Durchblutungsreduktion im Fundus und Corpus statt. Im Magenantrum dagegen steigt die Zirkulation von $0,32 \pm 0,05$ auf $0,87 \pm 0,39$ ml/min.g an. Alle Darmabschnitte verringern ihre Durchblutung signifikant. Die stärkste Reduktion ist jedoch in Pankreas (von $0,99 \pm 0,32$ auf $0,08 \pm 0,03$ ml/min.g) festzustellen.

Mit Ausnahme der Antrum mukosa, in der eine akute TV eine Steigerung der Durchblutung um 170 % bewirkt, kommt es nach Stimulation mit Hundefutter und danach akut durchgeführter Vagotomie zu einer Durchblutungsminderung in allen übrigen Schleimhautabschnitten zwischen 50 und 70 %. Am meisten reduziert sich die Durchblutung im Pankreas um 90 %.

Durchblutung nach Hundefutter - Muskularis

n = 5

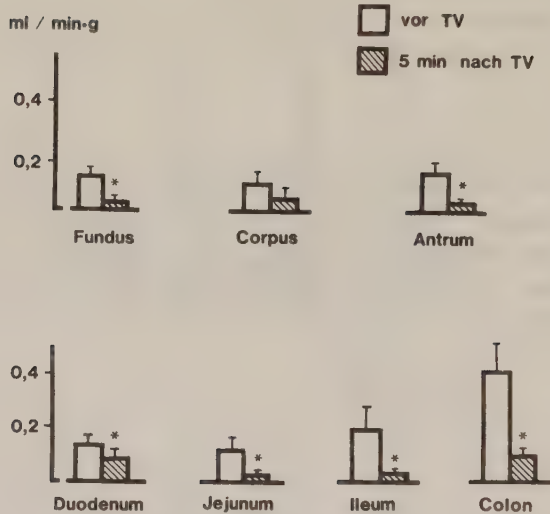


Abb. 25:

Durchblutung (ml/min·g) 60 min. nach Hundefuttergabe und nach TV in der Muskularis des Magen-Darmtraktes

In der Abb. 25 sind die entsprechenden Durchblutungsdaten für die Muskularis/Serosaschicht dargestellt. Hier sind alle Durchblutungswerte signifikant erniedrigt mit Ausnahme der Corpusmuskularis.

Die akute TV reduziert die Muskularisdurchblutung nach Futterstimulation um ca. 70-90 % in allen Magendarmabschnitten.

4.9.2 Antigen (HGG)

Durchblutung nach HGG intrastral- Mukosa Pankreas

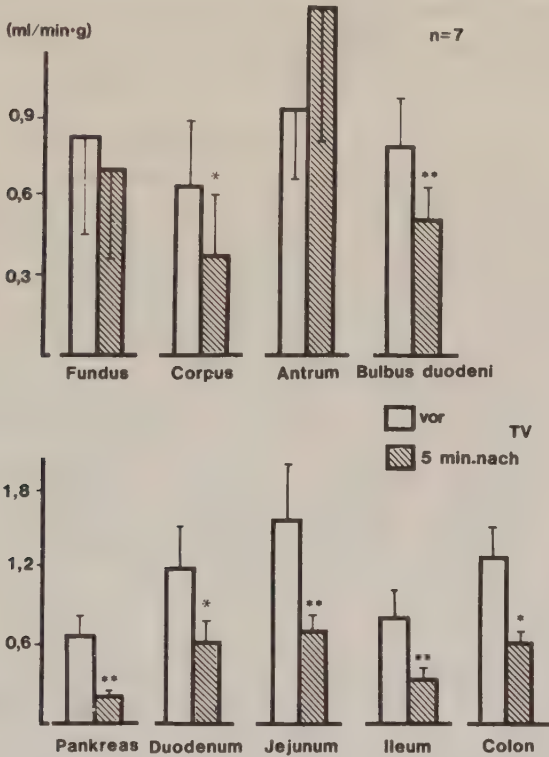


Abb. 26:

Durchblutung (ml/min·g) 60 min. nach Antigengabe (HGG) und nach TV in der Mukosa des Magen-Darmtraktes und Pankreas

Als zweite Gruppe wurde eine akute TV eine Stunde nach Antigenstimulation bei 7 Hunden durchgeführt. In Abb. 26 sind die Ergebnisse für die Schleimhaut dargestellt. Wiederum ist eine Verminderung der Durchblutung in allen Abschnitten festzustellen, nicht aber in der Antrum mukosa, in der die Mikrozirkulation von $0,94 \pm 0,27$ auf $1,33 \pm 0,5$ ml/min g ansteigt.

Die akute TV bewirkt nach vorausgegangener Antigenstimulation in der Mukosa von Magenfundus und -corpus sowie im angrenzenden Bulbus duodeni eine Reduktion der Durchblutung um 20-40 %; sie ist damit geringer als die nach Nahrungsstimulation. Auch die Durchblutungssteigerung in der Antrum mukosa beträgt lediglich 40%.

Dagegen ist die Verminderung der Mikrozirkulation im Darmbereich um 50-60 % sowie des Pankreas um 90 % vergleichbar den Werten der nahrungsgestimulierten Gruppe.

Die entsprechenden Muskularisdurchblutungen sind in Abb. 27 aufgeführt.

Durchblutung nach HGG intragastral-Muskularis

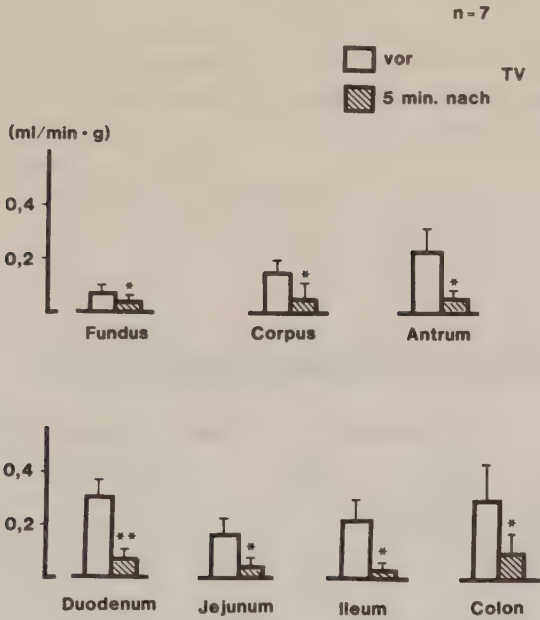


Abb. 27:

Durchblutung (ml/min · g) 60 min. nach Antigengabe (HGG) und nach TV in der Muskularis des Magen-Darmtraktes.

Die akute TV bewirkt eine Stunde nach intragastraler HGG Gabe in sensibilisierten Hunden eine signifikante Reduktion der Muskularisdurchblutung in allen Magen-Darmbereichen um 60-80 %; sie liegt damit in ähnlichen Größenbereichen wie bei den nahrungsstimulierten Versuchstieren.

4.10 Einfluß der akuten trunkulären Vagotomie (TV) auf die Gastrin- und Sekretinfreisetzung

Parallel zur Durchblutung wurde in den einzelnen Versuchsgruppen die Hormone Gastrin und Sekretin gemessen, vor, d.h. 60 Minuten nach intragastraler Gabe des Stimulus, und 5, 10, bzw. 15 min. nach TV.

In Tab. 11 und 12 sind die Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 11

Gastrinfreisetzung vor und nach akuter TV (pg/ml)

	60 min	5 min	10 min	15 min
		nach akuter TV		
Hundefutter n = 5	18 ± 8	32 ± 14	25 ± 10	20 ± 12
HGG 1 g n = 7	3 ± 1	1 ± 1	8 ± 4	13 ± 5

Tabelle 12

Sekretinfreisetzung vor und nach akuter TV (pg/ml)

	60 min	5 min	10 min	15 min
		nach akuter TV		
Hundefutter n = 5	15 ± 6	15 ± 9	13 ± 5	15 ± 6
HGG 1g n = 7	15 ± 5	16 ± 5	13 ± 5	16 ± 7

Die akute TV bewirkt eine Hypergastrinämie in den beiden Versuchsgruppen. Im Gegensatz hierzu wird die Sekretinkonzentration nicht beeinflußt.

4.11 Korrelation der Mukosadurchblutungsänderungen im Magenantrum mit Serumgastrinänderungen nach akuter Vagotomie (TV).

Korreliert man die Durchblutungsänderung, d.h. die Differenz der Durchblutungswerte fünf Minuten nach TV und den Werten vor Vagotomie (Δ Antrummukosadurchblutung), mit der Änderung der Gastrinwerte 10 Minuten nach und vor Vagotomie (Δ Gastrin), so ergeben sich dabei hohe Korrelationen (Tab. 13, Abb. 28).

Die Zusammenhänge zwischen beiden Werten zum gleichen Zeitpunkt, d.h. fünf Minuten nach TV, sind weniger eindeutig. Die Korrelationskoeffizienten sind für Hundefutter 0,91 und für HGG 0,24 (Tab. 13).

Tabelle 13

Korrelationen nach TV

a. Durchblutungs Differenz 5 min., Gastrinänderung 5 min. nach TV

	Hundefutter	HGG 1 g
Korrelationsfaktor r	+ 0,91 *	+ 0,24
Steigung m	35,7	0,5
Schnittpunkt a	-4,9	-1,97

b. Durchblutungs Differenz 5 min., Gastrinänderung 10 min. nach TV

	Hundefutter	HGG 1 g
Korrelationsfaktor r	+ 0,99 **	+ 0,84 *
Steigung m	13,1	7,2
Schnittpunkt a	0,8	0,7

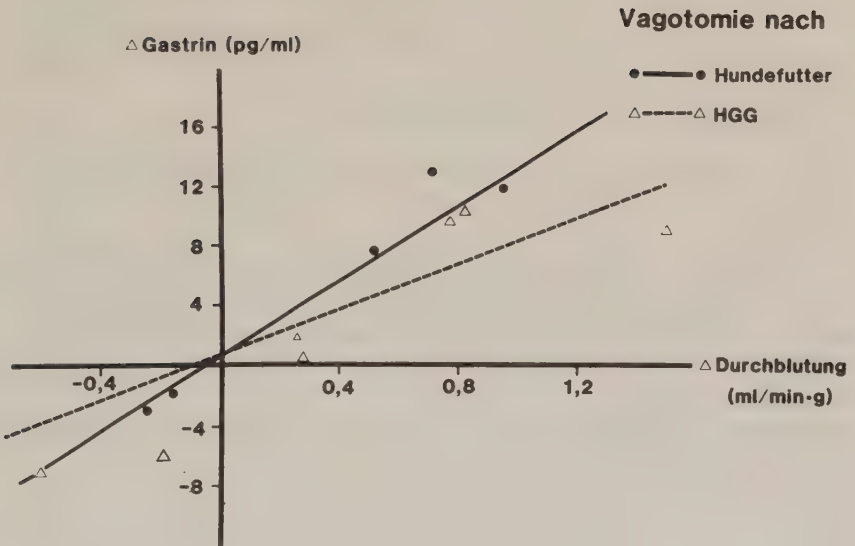


Abb. 28:

Korrelationsgeraden zwischen Durchblutungsänderungen (ml/min.g) und Gastrinfreisetzung (pg/ml) in der Antrum mukosa nach TV

4.12 Zusammenhänge zwischen Durchblutung und Hormonfreisetzung

Um einen möglichen Einfluß der Hormone Gastrin und Sekretin auf die Durchblutung oder umgekehrt der Durchblutung auf die Hormonfreisetzung beurteilen zu können, wurden in drei Versuchsgruppen die jeweiligen Durchblutungsänderungen vom Basalwert aus gemessen (Δ Durchblutung) korreliert mit den Änderungen der Hormone zum gleichen Zeitpunkt (Δ Gastrin; Δ Sekretin).

Lediglich in der mit Hundefutter stimulierten Versuchsgruppe zeigte sich dabei ein Zusammenhang zwischen beiden Größen; sowohl nach Antigen-, als auch nach Biosorbinstimulation ist dies nicht der Fall.

Im einzelnen ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen Gastrinfreisetzung und Duodenum- bzw. Bulbus duodeni-Schleimhautdurchblutung sowie zwischen der Sekretinfreisetzung und Fundusmukosa, Duodenummuskularis bzw. Pankreasdurchblutung (Tab. 14,15; Abb. 29, 30).

Diese Werte sind nicht zeitlich versetzt voneinander, sondern nur zum gleichen Zeitpunkt korrelierbar.

Tabelle 14

**Korrelation nach Futterstimulation von Durchblutungs-
und Gastrinänderung n = 12**

	Duodenummucosa	Bulbus duodeni
Korrelationsfaktor r	0,62*	0,68*
Steigung m	13,3	8,1
Schnittpunkt a	33,3	64,6

Tabelle 15

**Korrelation nach Futterstimulation von Durchblutungsänderung
und Sekretinfreisetzung n = 12**

	Fundusmucosa	Duodenum- muscularis	Pankreas
Korrelationsfaktor r	0,62*	0,59*	0,66*
Steigung m	15,95	1,03	0,21
Schnittpunkt a	1,07	9,74	5,89

**Korrelation Durchblutungsänderung und Gastrinfreisetzung
nach Futterstimulation**

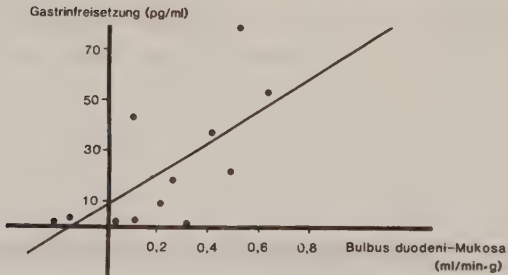
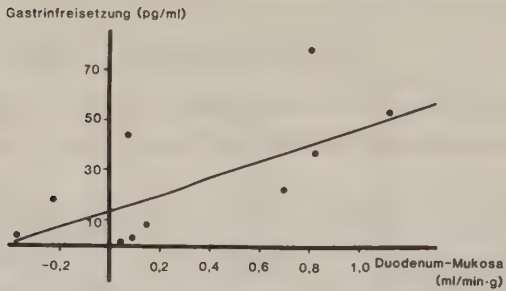


Abb. 29:

Korrelationsgeraden zwischen Durchblutungsänderung (ml/min.g) und Gastrinfreisetzung (pg/ml) nach Gabe von Hundefutter

**Korrelation Durchblutungsänderung und Sekretinfreisetzung
nach Futterstimulation**

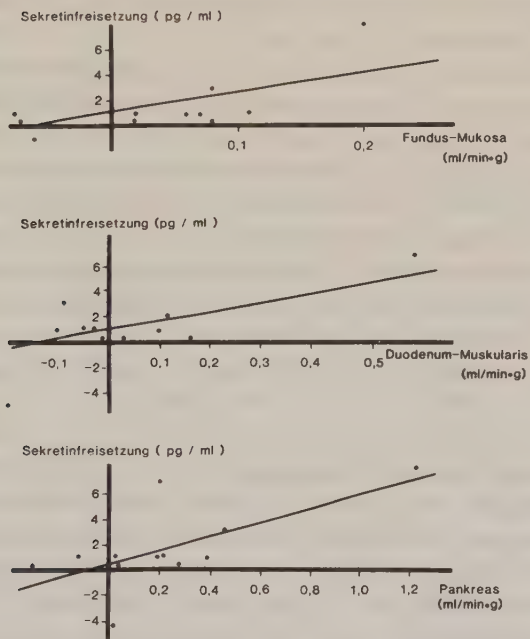


Abb. 30:

Korrelationsgeraden zwischen Durchblutungsänderung (ml/min.g) und Sekretinfreisetzung (pg/ml) nach Gabe von Hundefutter

5. DISKUSSION

5.1 Methodik

Die Grundlage mikrozirkulatorischer Untersuchungen stellen die anatomischen Verhältnisse der Gefäße von Schleimhaut und Muskularis dar. In Untersuchungen am Magen zeigte sich, daß der versorgende Arterienast in die Muskularisschicht eintritt und dort, bevor er den submukösen Plexus versorgt, zwei Äste an die Muskularis abgibt. Von dem submukösen Plexus (Durchmesser 34 - 58 μm), der von Anastomosen dieser primär arteriellen Äste gebildet wird, gehen kleinere (20 μm) Arterien ab, die die muscularis mucosae durchbrechen, sich in Äste teilen und den Plexus in der Mukosa versorgen (53, 60).

Von großer Wichtigkeit für die Messung mit radioaktiven Partikeln sind die arterio-venösen Anastomosen. Ihr Durchmesser beträgt im Hundemagen zwischen 12-180 μm (81). Ihnen wird allerdings eine unwesentliche Rolle bei der Regulation der Mikrozirkulation zugeschrieben, da sie nur einen Flußanteil von 1-2 % besitzen (81). Eigene Daten bestätigen diesen Shuntanteil.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde die Microspheresmethode gewählt, da sie als einzige eine schichtengetrennte Durchblutungsmessung, basierend auf der beschriebenen Gefäßanatomie erlaubt, die zudem sehr genau ist und die Messungen unter möglichst physiologischen Bedingungen ermöglicht. Bei den sonst üblichen Methoden (54), wie der Indikator- Dilutionstechnik, der in vivo Mikroskopie, der Verwendung eines elektromagnetischen Flowmeters oder der Aminopyrinclearance ist dies nicht möglich. Vorteil dieser Methoden sind allerdings die kontinuierliche Messung über lange Zeiträume.

Ein weiterer Vorteil der Microspheres-Technik war keine Laparatomie vornehmen zu müssen, welche akut eine Durchblutungssteigerung in dem gesamten Magen-Darmgebiet hervorruft (81).

Die verwendeten im Durchmesser 15 μm großen Partikel haben fol-

gende Vorteile:

- die meisten Gefäße von der Submukosa zur Mukosa lassen die Spheres passieren, wogegen größere nur schwer die Mukosagefäße erreichen (85);
- 98 % dieser Partikel werden bei der ersten Zirkulation im Gewebe abgefangen, kleinere dagegen passieren durch einen arterio-venösen Shunt (85);
- sie zeigen die größte Übereinstimmung mit Durchblutungsmessungen anderer Art (12).

Allerdings ist es mit Partikeln dieses Durchmessers nicht möglich die Durchblutung von Mukosa und Submukosa getrennt zu bestimmen, da ein Teil in der Submukosa-, ein anderer Teil aber erst in der Mukosaschicht stecken bleibt; deswegen wurden die Messungen im zwei Kompartimentmodell durchgeführt, wobei Mukosa- und Submukosa- zum einen und die Muskularis - und Serosaschicht zum anderen berechnet wurden (85).

Die verwendete Anzahl der injizierten Partikel war nach Herstellerangaben ca. 1 Million. Diese Menge garantiert, bei entsprechend großer Organprobe mit mindestens 400 Partikel, eine möglichst genaue Messung ohne hämodynamische Nebenwirkungen, wie sie bei höherer Partikelzahl auftreten können (20). Auch der Perfusionsdruck kann die Verteilung der radioaktiven Partikel verändern.

Wie die Werte des Blutdrucks, der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens zeigen, sind während der Versuche keine signifikanten Änderungen aufgetreten, so daß die Durchblutungswerte selektiv die Auswirkung der verschiedenen Stimuli wiedergegeben.

Die Untersuchungen wurden alle in Pentobarbital- (Nembutal^R) Narkose durchgeführt. Die verwendete Dosis betrug 25 mg/kg KG, der Beginn der Messungen eine Stunde nach Narkosebeginn. Der Einfluß dieser Anästhesie auf die Mikrozirkulation wird in der

Literatur unterschiedlich bewertet: Es sind eine Reduktion des Herzzeitvolumens und eine dadurch bedingte verminderte absolute Ruhedurchblutung von Magen, Dünndarm, Colon und Pankreas beschrieben (44); andere Autoren fanden keine Änderung des HZV, aber eine verminderte Mikrozirkulation von Fundus - und Antrummukosa, sowie des Pankreas (8).

Bond (13) zeigte 15 Minuten nach der Narkoseeinleitung eine signifikante Durchblutungssteigerung von Magen, Dünndarm und Colon in jeder Schicht, die aber nach 60 Minuten überall gleich dem Basalwert wieder war mit Ausnahme der Magenmuskulatur und der Colomukosa.

Vergleicht man zudem die vorliegenden Durchblutungswerte mit solchen, die mit gleicher Methode am wachen Hund gemessen wurden (8, 11, 20) so sind diese mit Ausnahme des Pankreas in ähnlicher Größenordnung. Das Pankreas ist im wachen Zustand fast dreifach höher durchblutet als dies nach Pentobarbitalnarkose der Fall ist.

Trotz des möglichen Einflusses der Anästhesie erlauben es die durchgeführten Untersuchungen, im Gegensatz zu solchen am wachen Hund, den selektiven Einfluß von verschiedenen Nahrungen auf die gastrale und intestinale Phase allein, ohne Einfluß der cephalen Phase zu vergleichen; diese erste Phase der Verdauung bewirkt schon eine erhebliche Steigerung der Durchblutungswerte um das Doppelte bis Dreifache des Ausgangswertes in allen Organen des Magen-Darmtraktes. Auch kommt es zu einer, wie sonst zu keinem Zeitpunkt, starken Sympathikusaktivierung mit erhöhtem HZV, Herzfrequenz und Blutdruck (51, 68, 120), die sich erst nach 30 Minuten wieder normalisiert. Daneben wirken auf das wache Versuchstier Umweltreize ein, die zu einer Änderung der kreislaufphysiologischen Parameter und des nervalen Stimulus führen können.

5.2 Nahrungsbedingte Durchblutungs- und Hormonveränderungen

Eine wesentliche Rolle bei der postprandialen Hyperämie im Ma-

gen-Darmtrakt und der gastrointestinalen Hormonfreisetzung spielt die Zusammensetzung der Nahrung, die ausgelöste Dehnung, der Ort, an dem sie sich gerade befindet sowie hormonelle und nervale Einflüsse.

Die Diskussion soll zunächst die Veränderungen im Magen betrachten.

In den Experimenten wurde zum einen eine für den Hund gewöhnliche Dosennahrung (Chappi^R) verwendet, zum anderen eine hochkalorische Sondenkost (Biosorbin^R). Beide Nahrungen wurden proteinäquivalent und in gleichem Volumen verabreicht.

Lediglich Hundefutter bewirkt im Gegensatz zur Sondenkost einen deutlichen Durchblutungsanstieg in Corpus- und Antrum mukosa, obwohl in der Literatur gerade 60 Minuten nach Nahrungsgabe eine Durchblutungssteigerung beschrieben ist (41, 55). Ähnlich verhält es sich bei der Muskulardurchblutung, die lediglich durch Hundefutter in Corpus und Antrum stimuliert werden kann. Dies könnte für eine verstärkte Peristaltik durch diesen Stimulus sprechen.

Während der gastral Phase der Verdauung spielt das Hormon Gastrin, welches in den G-Zellen des Antrums freigesetzt wird, eine wichtige Rolle. Der zunächst saure Magensaft wird durch die Nahrung gepuffert. Dies ist eine grundlegende Voraussetzung dafür, daß die Hemmung der Gastrinfreisetzung durch den sauren pH entfällt (33, 34, 76).

Entsprechend der verschiedenen mikrozirkulatorischen Beeinflussung finden sich auch bei der Hormonfreisetzung wesentliche Unterschiede: Nur Hundefutter bedingt verglichen mit Biosorbin^R eine sofortige und über die gemessenen 60 Minuten anhaltende, signifikante Gastrinfreisetzung.

Da die vagale Stimulation von Säuresekretion und auch direkter G-Zellinnervation vor allem während der cephalen Phase auslösbar ist, z.B. durch Scheinfütterung oder durch insulinbedingte Hypoglykämie (64, 71, 126), ist dieser Einfluß bei den Versuchen

weitgehend ausgeschaltet.

Der wesentliche Unterschied in der Zusammensetzung der Nahrung lag zum einen in der Osmolalität und Konsistenz, zum anderen in dem höheren Fett- und Kohlehydratgehalt von Biosorbin^R sowie der Proteinzusammensetzung.

Die geringere Osmolalität von Hundefutter könnte ein Grund für die stärkere Hyperämie im Magen darstellen. In Versuchen an Ratten konnte jedoch gezeigt werden (87), daß die Erhöhung der Osmolalität um 600 mOsm/kg eine Durchblutungssteigerung bewirkt.

Die Unterschiede in der Osmolalität der beiden verwendeten Nahrungsstimuli kann also die unterschiedlichen Durchblutungsänderungen nicht erklären. Dasselbe gilt für die Gastrinfreisetzung, die zwar durch eine hohe Osmolalität gehemmt wird (114), wobei die Unterschiede jedoch zu gering sind.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit könnte die durch den höheren Fett- und Kohlehydratanteil bedingte vermehrte Freisetzung des duodenalen Hormons Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) sein (29, 109). Untersuchungen zeigen jedoch, daß selbst 4 prozentige Fettlösung oder 20 prozentige Glukoselösung in einer Menge von 250 ml/h intraduodenal verabreicht, GIP lediglich mit Zusatz von Leberextrakt vermehrt freigesetzt wird. Dabei aber bleibt die Gastrinfreisetzung unverändert (31, 32). Biosorbin^R enthält 3,45 prozentige Fett- und 12,7 prozentige Kohlehydratlösung, die somit keinen Einfluß auf die Gastrinkonzentration haben dürften.

Da es sich bei der Sondenkost um eine in der Konsistenz flüssige Nahrung handelt, wäre es denkbar, daß ein Teil den Magen nach einer Stunde bereits verlassen hat. Aber auch 10 Minuten postprandial ist keine Erhöhung, weder der Durchblutung, noch der Hormonfreisetzung nachweisbar. Zu diesem Zeitpunkt müßte sich selbst das flüssige Biosorbin noch im Magen befinden, da am Hund nachgewiesen werden konnte, daß 15 Minuten nach Nahrungsaufnahme noch über die Hälfte einer Flüssigkeit im Magen vorhanden ist

(88).

Beide Stimuli wurden intragastral verabreicht. Der Einfluß der möglicherweise ausgelösten Magendehnung auf die Mikrozirkulation ist umstritten (68). Da die verabreichte Menge von 100 ml nur eine sehr geringe Dehnung bewirkt und zudem beide Nahrungen eine gleiche Dehnung, aber unterschiedliche Durchblutungseffekte im Magen zeigen, scheint diese keinen wesentlichen Einfluß zu haben. Auch die Gastrinfreisetzung wird durch die Magendehnung stimuliert. Über die Aktivierung langer vagovagaler extramuraler oder kurzer intramuraler Reflexe kommt es zur Gastrinfreisetzung und zur direkten Parietalzellstimulation (33, 34, 35, 36, 57). Es ist unwahrscheinlich, daß diese bei den Nahrungsversuchen eine Rolle spielen; ansonsten müßte es auch nach Biosorbingabe sofort zu einem Gastrinanstieg kommen. Diese Tatsache steht im Einklang mit Versuchen am Menschen, wobei 250 ml Flüssigkeit keine Gastrinfreisetzung hervorruft (73). Am Hundemagen zeigten Versuche mit einem Pavlov-Pouch, daß ab 80 ml Dehnungsvolumen eine signifikante Gastrinfreisetzung zu messen ist, allerdings nur, wenn ein weiterer Antrum-pouch mit alkalischer Lösung gefüllt ist. Der Pavlov-Pouch bildet weniger als ein Drittel des gesamten Magenvolumens (35). Die in den Versuchen verwendeten Mengen von 100 ml bei neutralem pH dürften somit keinen Einfluß auf das Gastrin haben.

Letztlich scheinen also die verschiedenen Nahrungsbestandteile für Verdauungsmechanismen bereits im Magen von großer Bedeutung. Bisher ist noch nicht nachgewiesen worden inwieweit sich selektiv Protein, Fett oder Kohlehydrate auf die gastrale Mikrozirkulation auswirken. Die hier aufgeführten Ergebnisse deuten aber darauf hin, daß gerade deren Verhältnis und die Proteinzusammensetzung diese entscheidend beeinflussen.

Für die Gastrinfreisetzung sind neben den Aminosäuren Glycin und β -Alanin lediglich kleinere Peptide und Nahrungsproteine verant-

wortlich (43, 58, 73), dagegen wird Fett und Kohlehydraten kein stimulierender Effekt zugeschrieben (73).

Biosorbin^R enthält im wesentlichen Milchproteine, nämlich Laktalbumin und Caseinat, wohingegen im Hundefutter eine Vielzahl gemischter Proteine und Peptide vorhanden sind, v.a. Leberextrakt, der einen besonders stimulierenden Effekt besitzt (33).

Speziell das Gemisch von Protein und Peptiden oder deren Zusammensetzung scheint also für den Anstieg der Gastrinfreisetzung verantwortlich zu sein. Hierfür spricht auch die Tatsache, daß 5g Rinderalbumin (BSA) wesentlich mehr Gastrin freisetzt als 5g humanes Gammaglobulin (HGG).

Ein schwächerer Stimulus für die Durchblutung bewirkt auch den geringeren Effekt auf die Hormonfreisetzung. Es stellt sich die Frage, ob beide Größen korreliert sind.

Ein Zusammenhang zwischen den Hormonen Gastrin und Sekretin und der Magendurchblutung ist aber nur zwischen Fundusmukosa und Sekretin und auch nur in der mit Hundefutter stimulierten Versuchsgruppe vorhanden.

Der Einfluß von Sekretin auf die Magenmukosa wird in pharmakologischen Dosen überwiegend als durchblutungssteigernd beschrieben, und zwar im Corpus und Antrum (62, 72). Supramaximale Dosen von 80 U senken dagegen die Durchblutung im Fundus- und Corpusbereich (70); physiologische Dosen zeigen keinen Effekt (14, 62). Aufgrund der Tatsache, daß in der mit Biosorbin^R stimulierten Versuchsgruppe keine Korrelation auftritt, scheint diese von der Stärke der Stimulation abhängig zu sein. Möglicherweise ist durch den stärkeren Stimulus von Hundefutter die Säuresekretion der Fundusmukosa und damit auch die Durchblutung korreliert mit dem durch diesen Reiz wiederum freigesetzten Sekretin.

In den durchgeführten Versuchen wurde kein Zusammenhang zwischen Gastrin und Magendurchblutung gefunden. Obwohl in der Literatur

Zusammenhänge beschrieben sind basieren diese zum Großteil auf Ergebnisse mit pharmakologischen Dosen (14, 55, 62). Untersuchungen mit physiologischen Dosen bestätigen die vorliegenden Versuchsergebnisse (14, 70).

Weder Gastrin noch Sekretin scheint somit unter physiologischen Bedingungen allein für die postprandiale Hyperämie im Magen verantwortlich zu sein. Lediglich über metabolische Faktoren bei der Säuresekretion (69, 97, 113) und durch die Potenzierung anderer Faktoren, wie nervale und luminale Stimuli, wäre ein Einfluß auf die Mikrozirkulation vorstellbar. Andererseits könnte die erhöhte Durchblutung der Corpasmukosa nach Gabe von Hundefutter Ausdruck einer verstärkten Magensekretion in diesem Bereich sein (69, 70, 113). Ob jedoch eine erhöhte Säuresekretion im Magen immer mit einer vermehrten Durchblutung einhergeht ist ungewiß (54, 68).

Verläßt die Nahrung den Magen, so stehen die exokrine Pankreasfunktion sowie das Hormon Sekretin und Cholecystokinin, gebildet in den S- bzw. C- Zellen der Duodenum- und proximalen Jejunummukosa, im Mittelpunkt. Im Duodenum sind es vor allem Säureionen bis zu einem pH von 2,0 (25), die eine Durchblutungssteigerung bewirken. Dehnung scheint mit einem Einfluß zu haben, der jedoch nur kurzfristig ist (23). Da Gallensalze und die duodenale Säure (21, 24, 65, 86, 89, 90, 94) die wichtigsten Stimuli für die Sekretinfreisetzung sind, ist es verständlich, daß in der Versuchsgruppe mit Hundefutter, welche im Gegensatz zu Biosorbin^R eine Sekretinfreisetzung zeigt, auch die duodenale Schleimhautdurchblutung erhöht ist.

Über diesen Mechanismus ließe sich auch die positive Korrelation zwischen der Gastrinfreisetzung, die wiederum Magensäure stimuliert, und der duodenalen Schleimhautdurchblutung erklären.

Die Korrelation zwischen Sekretin und der duodenalen Muskulardurchblutung deutet möglicherweise auf die Beeinflussung der Peristaltik durch dieses Hormon hin.

Das wichtigste Effektororgan von Sekretin in Synergismus mit dem ebenfalls im Duodenum gebildeten Cholecystokinin (86) ist das Pankreas. Da Sekretin nur nach Hundefuttermittelgabe freigesetzt wird kommt es vermutlich nur in dieser Versuchsgruppe zu einer exokrinen Sekretionsleistung, die im Zusammenhang mit einer nötigen Durchblutungssteigerung stehen könnte (3, 4, 42). Dieses ist auch lediglich nach Futtermittelgabe nachweisbar. Auch ein direkter Effekt von Sekretin auf die Mikrozirkulation der Bauchspeicheldrüse wird beschrieben (3, 4, 38, 42, 49) und ist auch in den Versuchen eng miteinander korreliert. Eine Erklärung für die fehlende Sekretinfreisetzung nach Biosorbingabe könnte die hohe Pufferkapazität dieser Nahrung sein, so daß kein duodenaler pH unter 4 zustande kommt und dadurch auch keine Pankreassekretion.

Außer Sekretin kommt es im Duodenum zur Freisetzung von CCK durch Fett und Proteine (10, 86). Seine Wirkung ist die Enzym-, weniger die Flüssigkeitssekretion des Pankreas und die Kontraktion der Gallenblase (10). Ähnlich wie Sekretin soll es die Pankreasdurchblutung erhöhen (28, 49) und könnte mit ein Vermittler der erhöhten Bauchspeicheldrüsendurchblutung nach Futtermittelgabe sein.

Während der oberen intestinalen Verdauungsphase scheint also dem Sekretin eine entscheidende Bedeutung zuzukommen. Es reguliert nicht nur die exokrine Pankreasfunktion, sondern ist im Gegensatz zu Gastrin eng korreliert mit der Durchblutung in diesem Zielorgan.

Für die Jejunum und Ileummukosadurchblutung ist der Einfluß von verdauter Nahrung und hoher Osmolalität zur Steigerung der Mikrozirkulation unbestritten (27, 50, 52, 54, 55), wohingegen unverdaute Nahrung keine Erhöhung bewirkt; dabei scheint die Galle eine entscheidende Rolle zu spielen, da z.B. durch Fett allein keine, zusammen mit Galle aber eine hohe Hyperämie erzeugt werden kann (27, 55). Die Initiierung der Verdauung im Magen durch

Säuresekretion, im Duodenum durch Gallefreisetzung und der Bereitstellung von Verdauungsenzymen durch das Pankreas ist also eine wichtige Voraussetzung dafür, daß es im Dünndarm zu einer Durchblutungssteigerung kommt. Da Biosorbin^R keine Hormonfreisetzung und vermutlich auch keine Sekretion fördert, kann es auch im Dünndarm nicht zu einer Hyperämie kommen. Auch die Dehnung des Darms hat dabei keine Wirkung; so hat die alleinige Gabe von NaCl- Lösung, Glucose oder Aminosäuren in physiologischen Dosen kein Effekt auf die Mukosadurchblutung (27, 49, 52, 55).

Dehnung aber beeinflußt die Durchblutung der Muskularisschicht (26, 55), so daß sich hierdurch die Hyperämie der Dünndarmmuskularis nach Biosorbin^R erklären ließe, die sowohl 60 Minuten als auch schon 10 Minuten nach Verabreichung auftritt. Hundefutter hingegen bewirkt in dieser Schicht keinen Anstieg der Durchblutung. Vermutlich kommt es aufgrund der breiähnlichen Konsistenz zur geringeren Freisetzung von verdauter Nahrung in den Dünndarm. Diese ist zwar nicht in der Lage durch Dehnung die Muskularisdurchblutung zu erhöhen, aber bedingt durch bereits verdaute Bestandteile zusammen mit Pankreas- und Gallesekret die Mukosadurchblutung anzuregen. Auch das freigesetzte Sekretin könnte einen Einfluß haben; dieses wurde allerdings wieder nur nach pharmakologischer Verabreichung gemessen (28, 55), die auch eine Steigerung des A. mesenterica sup. Blutflusses bewirkte (27).

Als letzter Darmabschnitt wurde die Mikrozirkulation im Colon gemessen.

Hier sind Unterschiede der Durchblutung zwischen den beiden Schichten besonders deutlich. Während beide Nahrungsstimuli die Muskularisdurchblutung erhöhen ist die Mukosadurchblutung als einziger Darmabschnitt nach Hundefuttergabe sogar erniedrigt, welches mit einer Umverteilung des Blutes in proximale Darmbereiche erklärbar wäre. Die erhöhte Muskularisdurchblutung steht in Einklang mit gastrokolischen Reflexen, sei es durch afferente

neurale Wege (107) oder durch hormonelle Mediatoren (112).

5.3 Antigenstimulation

Auf oralem Weg werden eine Vielzahl von Proteinen und Bakterien aufgenommen, die aber erst dann ein Antigen für den Organismus darstellen, wenn er vorher mit diesen in Berührung gekommen ist und somit bei erneutem Kontakt eine Immunantwort möglich ist. Diese Sensibilisierung kann auf parenteralem oder oralem Weg erfolgen; letzterer wird zum Beispiel bei den üblichen Schluckimpfungen benutzt. Bei der parenteralen Immunisierung gelangt das Antigen direkt bzw. über die Lymphe in die Blutbahn und induziert eine Antikörperbildung, wogegen bei der enteralen Sensibilisierung zunächst die Wand des Magen-Darmtraktes überwunden werden muß. Dies ist für kleinmolekulare Nahrungsbestandteile im Rahmen der Absorption leicht möglich, für großmolekulare Stoffe aber ein erhebliches Hindernis. Dennoch werden diese Moleküle vermutlich durch Pinozytose zum Teil unbeschädigt bis in das Lymphsystem transportiert; dies ist vor allem beim Neugeborenen der Fall, welches in den ersten Lebenstagen Immunglobuline aus der Muttermilch, vermittelt sogar über spezifische Rezeptoren, in das Lymphsystem aufnimmt (15, 67, 77, 78, 100). Beim Erwachsenen aber konnte nachgewiesen werden, daß auch biologisch aktive Moleküle, wie Hämoglobin, Trypsin, Albumin, IgG und sogar Stärke, Viren und Bakterien transzellulär innerhalb von Pinozytosevesikeln transportiert werden können und in das Blut gelangen (40, 104, 128).

Der in dem Versuchsmodell gewählte Weg der parenteralen Immunisierung hätte auch enteral erfolgen können, nur besitzt diese Methode den Vorteil, daß schnell innerhalb von 4 Wochen ein hoher Antikörpertiter erreicht werden kann.

Das in den Versuchen verwendete Testprotein war humanes Gammaglobulin, welches eine für den Hund unbekannte Substanz ist. Verabreicht man 1g von diesem Protein oral, so kommt es zu keinen

mikrozirkulatorischen Veränderungen im Magen-Darmtrakt (103). Bei dem unter gleichen Versuchsbedingungen gemessenen Gastrin zeigt sich ebenfalls keine Freisetzung.

Ganz im Gegensatz hierzu stehen die Veränderungen, zu denen es nach oraler Gabe von 1 g HGG kommt, wenn im Blut zirkulierende Antikörper gegen dieses Protein durch parenterale Immunsierung induziert werden.

Obwohl dem Magen bisher wenig Beachtung bei immunologischen Geschehen im Magen-Darmtrakt geschenkt wurde, scheint sich auch hier ein wesentlicher Teil desselben abzuspielen. Wie gezeigt werden konnte (116, 118) kommt es schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt, nach 10 Minuten, zu einer Durchblutungssteigerung im Fundus- und Corpusbereich bedingt durch eine zunehmende Schleimhautdurchblutung und zu einer erheblichen Zunahme der Antrumdurchblutung von Mukosa und Muskularis. Besonders deutlich wird die Zunahme verglichen mit Biosorbin^R, welches eine erheblich größere Menge an Protein enthält (5 g), aber dennoch keine Durchblutungsveränderung im Magen hervorruft. Zusätzlich ist bereits nach fünf Minuten ein sehr hoher Anstieg des Serumgastrins festzustellen. Dieser ist nur gering niedriger als der Wert, der zu diesem Zeitpunkt nach Hundefutter gemessen wird, das ebenfalls die fünffache Menge an gemischten Proteinen und Peptiden enthält. Der Gastrinanstieg kann dabei nicht auf eine generell erhöhte Sensibilität der G-Zelle zurückzuführen sein, da es in sensibilisierten Hunden nach Gabe von 1 g humanem Serum Albumin, ein ebenfalls für den Hund unbekanntes Protein, zu einem nur geringfügigen Anstieg des Serumgastrins kommt (116, 118).

Der schnelle und hohe Gastrinanstieg scheint auch eine starke Säuresekretion im Fundus und Corpusbereich zu induzieren, welche sich in der erhöhten Durchblutung ausdrücken könnte. Da keine Korrelation zwischen Gastrinfreisetzung und Durchblutung in diesem Magenanteil besteht, könnte allerdings auch der direkte antigene Reiz für diesen Effekt mit verantwortlich sein.

Zusammen mit einer Motilitätssteigerung im Magenantrum, welche sich in der vermehrten Durchblutung widerspiegeln dürfte, und der damit induzierten vermehrten Durchmischung des Antigens mit dem jetzt sauren Magensaft, würde eine immunologisch induzierte Denaturierung des Antigens erreicht werden. Gerade der pH des Magensaftes spielt für die intragastrale Bakterienmenge eine erhebliche Rolle (46, 102).

Schon im Magen ist somit im sensibilisierten Tier durch 1 g HGG eine Stimulation sowohl der Mikrozirkulation als auch der Gastrinfreisetzung erreichbar, die ähnlich der nach Hundefuttergabe, aber erheblich höher ist als die nach Biosorbingabe, obwohl beide Substanzen 5 g gemischte Proteine und Peptide enthalten.

Ebenso sind 10 und 60 Minuten nach HGG-Gabe der Bulbus duodeni und die Mukosa und Muskularis des Duodenum stark in der Durchblutung gesteigert, wie es keinesfalls durch Biosorbin^R erreicht werden kann.

Für die duodenale Durchblutungssteigerung dürfte zum einen die gesteigerte Magensäureproduktion und damit der niedrige pH im Duodenum verantwortlich sein. Zu berücksichtigen bleibt aber dabei die Tatsache, daß Sekretin, welches durch Säure freigesetzt wird, nur bis zur zehnten Minute signifikant erhöht ist. Da die Proteine per se nicht als Stimuli in Frage kommen (45), ist im Duodenum sowohl in der Schleimhaut, als auch insbesondere in der Muskularis zu vermuten, daß immunologische Prozesse stimulierend wirken.

Eine andere Möglichkeit für die starke Erhöhung der Duodenummukosadurchblutung könnte auch eine vermehrte Gallesekretion sein. Da sowohl Gastrin als auch Sekretin Hormone darstellen, die vom Lumen her stimulierbar sind, ist auch anzunehmen, daß das dafür verantwortliche CCK vermehrt freigesetzt wird. Die Galle spielt eine wichtige Rolle bei der oralen Antigenabwehr. Das im Blut zirkulierende IgA wird von der Leber in die Galle

transportiert (63, 79, 95) und somit auch in das Duodenum, wo es Komplexe mit dem Antigen eingeht.

Die lokale stimulierende Wirkung des Antigens wird im Dünndarm besonders deutlich: Zu dem frühen Zeitpunkt stimuliert es lediglich die Schleimhaut des proximalen Anteils, im distalen ist sogar eine Durchblutungsminde- rung festzustellen. Nach einer Stunde ist der Effekt genau umgekehrt, das Ileum weist zusammen mit dem Bulbus duodeni die höchste Durchblutungssteigerung auf, wohingegen die Colonmukosa noch nicht stimuliert ist. Nach Antigen- gabe scheint die Mukosadurchblutung stets dort stimuliert, wo sich dieses gerade befindet, wohingegen die Muskularisdurch- blutung nicht zeitlich davon abhängig verändert ist. Sie ist so- wohl zur zehnten Minute als auch noch nach 60 Minuten vom Antrum bis zum Ileum erhöht; dies dürfte Ausdruck einer ge- steigerten Peristaltik sein, die vom Magen ausgeht und sich bis in den distalen Dünndarm fortsetzt.

Die gastrokolischen Reflexe sind nach HGG Stimulation nicht nach- weisbar. Die Muskularisdurchblutung ist weder zur zehnten noch zur sechzigsten Minute stimuliert; dies steht im Gegensatz zu nachweisbaren Veränderungen nach Nahrungsstimulation.

Vermutlich ist die Wirkung des HGG auf die Freisetzung von le- diglich solchen Hormonen beschränkt, die vom Magen-Darmlumen aus stimulierbar sind; Insulin, ein Hormon des endokrinen Pankreas, wird nicht vermehrt freigesetzt.

Neben den diskutierten immunologischen Mechanismen, die bereits im Magen beginnen, besitzt der Dünndarm Payersche Plaques, die zur Aufnahme und Erkennung von Antigenen und hochmolekularen Sub- stanzen fähig sind. Dabei geht man von der Vorstellung aus, daß "Precursor Zellen", die von der Plasmazelle durch die M-Zelle ge- trennt sind, sehr nahe am Darmlumen liegen und hier mit dem Anti- gen in Verbindung kommen (92). Die so stimulierten Zellen wandern

über die Mesenteriallymphknoten und dem ductus throacicus zur Milz und von dort als IgA-produzierende Plasmazelle in die lamina propria, wo sie sich auch teilen (63, 74, 84, 119). Das von ihnen gebildete polymere IgM und v.a. IgA wird in den Epithelzellen der Kryptenregion an den sog. Secretory Component gebunden, der vor intrazellulärer Verdauung schützen soll. So gelangt das Immunglobulin durch die Zelle in das Darmlumen (16, 17, 18, 19, 122). Diese Komplexbildung soll zum einen die Absorption des Antigens erschweren, zum anderen die Schleimsekretion anregen und die Verdauung durch Pankreasenzyme fördern (67, 123, 124). Dabei könnten die im oberen Verdauungstrakt eingeleiteten Prozesse eine wichtige Rolle spielen: Durch immunologisch induzierte Säuresekretion kommt es zu einer Konzentrationsverminderung der Antigene durch Denaturierung; die Anregung der Peristaltik vermindert den Kontakt mit Enterozyten und damit die Antigenaufnahme; Sekretin und eventuell freigesetztes CCK erhöhen das IgA im Darmlumen durch Gallensaftstimulation; Sekretin stimuliert die Pankreassekretion, welche sich in der erhöhten Pankreasdurchblutung bemerkbar machen könnte.

Der Pankrassaft enthält neben Enzymen Immunglobulin, u.z. IgG, IgA und Ig M (110). Die letzten beiden werden nach Sekretininjektion in das Duodenum abgegeben (78). Damit könnte zum einen die Antigen-Antikörper-Komplexbildung und zum andern die Verdauung gefördert werden.

So konnte gezeigt werden, daß Verdauungsprozesse, die immunologisch vermittelt sind, einen stärkeren Effekt bewirken können als nahrungsinduzierte. Schon geringe Antigenmengen üben eine Stimulation aus, die zwar nur kurzzeitig ist, aber in der Stärke vergleichbar der mengenmäßig sehr viel größeren, stark stimulierenden Futtermenge. Der Effekt ist sogar sehr viel höher im Vergleich zu einer in der Konsistenz ähnlichen, ebenfalls mengenmäßig größeren Nahrung (Biosorbin^R).

Der antigene Effekt ist dabei unabhängig von der Struktur des Antigens. Ein Versuch (Abb. 31) zeigt, daß nach oraler Gabe des Darmbakteriums *Escherichia coli*, gegen welches Antikörper im Blut nachgewiesenermaßen existieren, ebenfalls die beschriebenen Effekte auftreten; und dies obwohl die Bakterienmembran aus Lipopolysacchariden besteht.

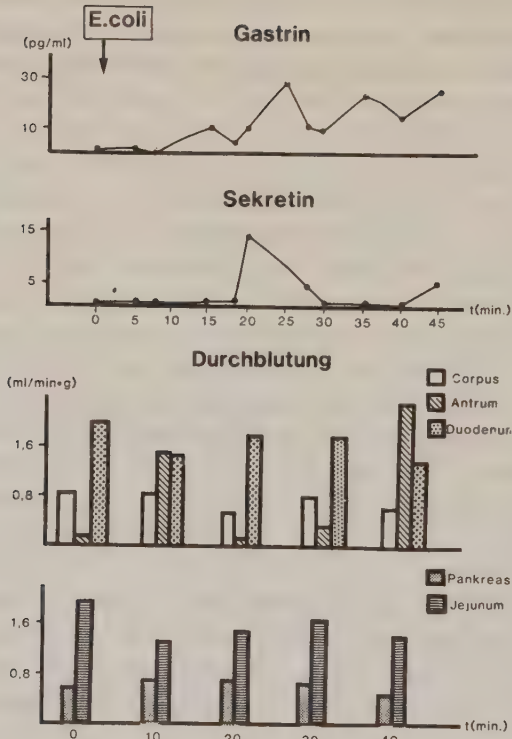


Abb. 31:

Veränderungen von Serum Gastrin (pg/ml), Plasma Sekretin und Durchblutung (ml/min.g) nach Gabe von E.coli

Diese beschriebenen Prozesse dürften von Lumen her vermittelt, jedoch auch interstitielle, immunologische Vorgänge, wie die Freisetzung von Mediatoren, miteinbeziehen. Der Gastrointestinaltrakt enthält im sog. gut associated lymphoid tissue (GALT) bis zu 20 % der Gesamtlymphozytenzahl, neben weitaus weniger Makrophagen, basophilen, eosinophilen sowie neutropilen Granulozyten (30, 105). Diese Lymphozyten sind vorwiegend intraepithelial und an der Basalseite der Epithelzellen gelegen, beginnend in der Antrum-Pylorusgegend des Magens bis zum Colon hin, wobei die Anzahl aboral zunimmt und das Ileum bzw. die Appendix am meisten Zellen enthalten (90, 105).

Von 90 gezählten Lymphozyten in der Maus sind dabei 58 T-Zellen, 33 B-Zellen und 10 Makrophagen vorhanden (91). Sowohl die T-Lymphozyten, als auch die Makrophagen könnten also zur Vermittlung immunologischer Vorgänge sehr nahe an das Lumen herankommen und ein Antigen erkennen. Deutliche Hinweise hierfür haben Fluoreszenzuntersuchungen gezeigt (117, 118). Es konnten antigenpräsentierende Zellen, welche Ia, das sogenannte immunoassoziierte Antigen exprimieren, nachgewiesen werden, die auch die Möglichkeit zur Antigenbindung besitzen. Zum Beispiel Makrophagen als antigenpräsentierende Zellen sind es auch, die eine Vielzahl von Substanzen abgeben, ca. 60 sind heute bekannt (1), welche - hypothetisch - für die Gastrinfreisetzung im sensibilisierten Hund verantwortlich sein könnten.

Durch solche Antigen-Antikörperreaktionen wären auch die durchblutungssteigernden Effekte erklärbar: Über ebenfalls vorhandene Mastzellen (91) könnte Histamin liberiert werden, welches lokal eine Durchblutungserhöhung bewirkt. Die Tatsache, daß keine Korrelationen zwischen Durchblutungsänderungen und Hormonfreisetzung vorhanden ist, spricht dafür, daß zwar beide immunologisch vermittelt, die beiden Größen aber durch verschiedene Wege stimuliert werden.

Eine Erklärung der Durchblutungsänderung wäre das Histamin der Mastzellen, welches keine Gastrinfreisetzung bewirkt.

5.4 Nahrungsproteine als Antigen - eine Hypothese

Die Frage ist nun, in wie weit der diskutierte antigene Effekt die Hormonfreisetzung und Mikrozirkulation nach einer Nahrungsaufnahme beeinflusst.

Die signifikant zunehmende Insulinkonzentration im Blut nach Gabe von 5 g BSA und HGG dürfte nicht immunologisch, sondern vielmehr durch Resorption stimulierender Aminosäuren bedingt sein (47, 48, 93).

Im Gegensatz hierzu ist die unterschiedliche Gastrinfreisetzung nicht erklärbar. Eine Stimulation ist nur durch HGG nach Immunisierung, BSA und Hundefutter nachweisbar, wobei letzteres auch die gastrointestinale Durchblutung erhöht. HGG vor Immunisierung und die Sondenkost bewirken weder eine Hyperämie noch eine Gastrinfreisetzung.

Diese mikrozirkulatorischen und hormonellen Veränderungen lassen sich durch die geringen Unterschiede von pH und der Osmolalität nicht erklären. Aufgrund der höheren Osmolalität von Biosorbin^R wäre in dieser Gruppe eher ein Durchblutungsanstieg zu erwarten als bei HGG (87). Dieser geringe Unterschied kann andererseits nicht verantwortlich sein für die erhöhte Gastrinfreisetzung (114). Auch der Kohlehydratanteil von Biosorbin^R dürfte, wie diskutiert, kein Grund sein für die geringe Gastrinfreisetzung. Da zudem alle Stimuli hochmolekulare Proteine enthalten, scheint der Unterschied somit in der Art des Proteins begründet zu sein.

BSA, ein Protein, welches auch in Hundefutter enthalten ist, stellt ein für den Hund bekanntes Protein dar, das er täglich aufnimmt und davon auch kontinuierlich kleinere Mengen resorbieren könnte. Somit kann er dagegen auch Antikörper bilden. Biosorbin^R im Gegensatz dazu enthält Caseinat und Laktalbumin, beides Proteine der Kuhmilch, mit denen ein Hund gar nicht oder nur sehr selten in Kontakt kommt und vermutlich dagegen auch keine Antikörper besitzen dürfte. Die Tatsache, daß 5 g BSA zwar Gastrin -, aber keine Sekretinfreisetzung induziert, könnte durch

eine höhere Pufferkapazität im Gegensatz zu 1 g HGG erklärt werden. Neben der möglichen antigenen Induktion von Gastrin durch BSA könnte aber auch das Molekulargewicht von 69.000 gegenüber 150.000 - 900.000 des HGG die erhöhte Freisetzung erklären, da mehr Moleküle vorhanden sind. Dem widerspricht allerdings die Tatsache, daß Laktalbumin und noch kleinere Protein in Biosorbin keine Gastrinfreisetzung bewirken.

Interessanterweise wird durch Biosorbin^R im Menschen eine starke Gastrinfreisetzung induziert, wie eigene Untersuchungen mit 8 g Proteinanteil zeigen. Milcheiweiß ist allerdings für den Menschen ein weitaus üblicheres Protein als für den Hund.

Da die normale Nahrung nicht aus Aminosäuren und kleinen Peptiden besteht, die nachgewiesenermaßen bisher für die Gastrinfreisetzung als verantwortlich angesehen wurden (82, 99, 126), sondern meist aus Proteinen, die eine lange Zeit benötigen, bis sie hydrolisiert sind, ist es durchaus vorstellbar, daß bei deren Verdauung im Magen die gezeigten Antigen- Antikörperreaktionen eine wesentliche Rolle spielen könnten.

Auch andere Autoren fanden, daß synthetische Diät weniger Gastrin freizusetzen vermag als Futter, ohne dafür eine Erklärung zu finden (108).

Somit dürfte für die Induktion der Verdauung im Magen nicht allein die Menge an Proteinen ausschlaggebend zu sein, sondern auch die vorherige Sensibilisierung des Organismus.

5.5. Akute trunkuläre Vagotomie (TV)

Zur Klärung der Frage des vagalen Einflusses auf Nahrungsstimulation einerseits und antigene Stimulation andererseits wurde 60 Minuten nach Versuchsbeginn eine trunkuläre Vagotomie durchgeführt.

Sie bewirkte in allen betrachteten Magen-Darmabschnitten der zwei Versuchsgruppen mit Ausnahme der Antrumschleimhaut eine deutliche und zum größten Teil signifikante Abnahme der Durchblutung; le-

diglich in Bereichen mit sehr geringer Ausgangsdurchblutung konnte keine weitere Reduktion durch die TV erreicht werden. Dieses Ergebnis spricht für den stimulierenden Effekt des Nervus vagus auf die Mikrozirkulation im Splanchnicusgebiet, u.z. am stärksten im Pankreas und mit Ausnahme der Schleimhaut des Antrums. Dort besitzt der Nervus vagus entweder direkt oder indirekt einen hemmenden Einfluß oder die TV bewirkt eine Umverteilung des Blutes von der Muskularis zur Mukosa oder gar eine Umverteilung von den anderen Magenregionen zum Antrum hin. Die beobachteten Ergebnisse werden auch unter Nüchternbedingungen von anderen Autoren bestätigt (59, 66, 81). Demgegenüber bewirkt eine Stimulation des Nervus vagus mit 2-D Glucose einen Anstieg der Durchblutung des Magens (59, 61). Eine elektrische Stimulation des Vagus zeigt dagegen lediglich in der Magenantrum mukosa keine Änderung (66). Auch aufgrund der Tatsache, daß eine Stimulation des N.splanchnicus eine Konstriktion in der Fundus- und Corpummukosa, nicht dagegen im Antrum bewirkt (9, 59, 61, 66), läßt sich zeigen, daß dieser Bezirk in anderer Weise innerviert wird als die übrigen Magen-Darmbereiche.

Sowohl die Zunahme der Durchblutung in der Mukosa des Magen antrums als auch die Abnahme in den übrigen Organen ist in beiden Versuchsgruppen gleich. Allerdings unterscheiden sie sich in der Größe der Veränderung:

Die TV nach antigener Stimulation bewirkt im Vergleich mit der nahrungsstimulierten Gruppe eine prozentual weniger ausgeprägte Durchblutungsminde rung in der Mukosa von Fundus und Corpus sowie dem Bulbus duodeni und einen schwächeren prozentualen Durchblutungsanstieg in der Antrum mukosa.

Die durch Hundefutter stark stimulierten Bereich der Magenschleimhaut sind also durch eine akute TV wesentlich stärker beeinflusbar als dies nach antigenem Reiz der Fall ist, was für eine geringe Beteiligung des N. vagus an den mikrozirkulatorischen Veränderung nach Antigengabe spricht.

Im Gegensatz hierzu sind die durch Hundefutter schwächer stimu-

lierten Bereiche des Dünndarms und die Muskularis des Magens ähnlich vom Nervus vagus beeinflußt wie dies nach Antigengabe der Fall ist.

Es läßt sich also zeigen, daß sich die mikrozirkulatorischen Veränderungen durch das Antigen vor allem in der Mukosa des Magens und Duodenums finden, sie aber in diesem Bereich einer geringen vagalen Kontrolle unterliegen.

Die Wirkung des N. vagus auf die Gastrin- und Sekretinfreisetzung ist schon oft untersucht worden. Wie auch in den durchgeführten Versuchen schon sehr früh, d.h. spätestens nach 15 Minuten, ereignet sich nach Vagotomie eine vermehrte Gastrinfreisetzung (7, 75, 83, 111).

Mögliche Ursachen hierfür könnten zum einen die direkte Innervation der G-Zelle durch den Nervus vagus, oder auch die verminderte Magensäuresekretion und der dadurch bedingte erhöhte pH sein (7).

Die Sekretinfreisetzung wird dagegen durch die Vagotomie nicht beeinflußt, was ebenfalls durch die Literatur bestätigt wird (7).

Interessanterweise ist der Einfluß der akuten TV auf die Durchblutungssteigerung in der Antrum mukosa, also dem Sitz der G-Zellen, und auf die Gastrinfreisetzung ähnlich: In den beiden Versuchsgruppen besteht eine hohe Korrelation zwischen beiden Größen, so daß ein paralleler Einfluß des Nervus vagus auf Gefäßwiderstand und G-Zelle anzunehmen ist.

Auffällig ist allerdings, daß ein zeitlicher Unterschied besteht. Die höchste Korrelation ergibt sich zwischen der Antrum mukosa durchblutung fünf Minuten nach Vagotomie und dem Gastrinwert zehn Minuten nach TV. Der vagale Einfluß an der G-Zelle, bedingt z.B. durch eine langsamere Gastrinfreisetzung, scheint verzögert im Vergleich zur sofortigen Änderung der Schleimhautdurchblutung. Die Zunahme der Mikrozirkulation und die Gastrinfreisetzung dürfte dabei nicht direkt voneinander abhängig sein, da sich vor

Vagotomie keine Korrelation zwischen beiden Werten, auch nicht zeitlich versetzt, ergab.

Die zwei Korrelationsgeraden für die beiden Stimuli unterscheiden sich nicht signifikant, so daß man annehmen kann, daß der Nervus vagus unabhängig vom luminalen Inhalt, Gastrinfreisetzung und Durchblutung in der Antrum mukosa zwar getrennt, aber in gleicher Stärke beeinflußt.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Als Verdauungsmechanismen nach Nahrungsaufnahme sind das antrale Hormon Gastrin, das duodenale Hormon Sekretin sowie eine funktionell angepaßte Mikrozirkulation für die Substratbereitstellung und Sauerstoffversorgung von großer Bedeutung.

Nach Nahrungsaufnahme wurde deren Veränderungen schon häufig gemessen. Allerdings wurde nicht unter physiologischen Bedingungen verschiedene Nahrungsstimuli in ihrer Wirkung verglichen und der Einfluß von den durch Nahrung freigesetzten Hormonen auf die Durchblutung untersucht.

Während der Verdauung kommt der Magen-Darmtrakt aber ebenso mit oral zugeführten Antigenen in Kontakt. Diese beeinflussen sowohl die Durchblutung als auch die Gastrinfreisetzung. Unbekannt ist bisher, wie stark der antigene Stimulus verglichen mit Veränderungen nach Nahrungsaufnahme ist. Auch ist nicht untersucht worden, welchen Einfluß der Nervus vagus auf immunologische Verdauungsvorgänge ausübt.

Daraus ergaben sich folgende Fragestellungen:

- Wie beeinflussen unterschiedlich zusammengesetzte Nahrungen gastrointestinale Verdauungsmechanismen?
- Welcher Unterschied besteht zwischen nahrungsinduzierten und immunologisch induzierten Verdauungsvorgängen?
- Wie ist der Einfluß des Nervus vagus?

Zur Nahrungsstimulation an narkotisierten Bastardhunden wurde proteinäquivalent zum einen gewöhnliche Hundenahrung (Chappi^R) und die flüssige Sondenkost Biosorbin^R verwendet, zum anderen reines Rinderalbumin (BSA) und humanes Gammaglobulin (HGG). Die antigene gastrale Stimulation erfolgte durch 1 g humanes Gammaglobulin (HGG) nach systemischer Immunisierung. Die Hormone Gastrin, Sekretin und Insulin konnten durch spezifische Radioimmunoassays, die Durchblutung schichtengetrennt im Magen-Darmtrakt durch Mikrospheres (15 µm) bestimmt werden.

Ergebnisse

- 1.) 60 Minuten postprandial ist die Mukosadurchblutung eine Stunde nach Hundefuttergabe im gesamten Magen-Darmtrakt mit Ausnahme des Colons erhöht. Die Muskularisdurchblutung ist am stärksten im Magen und Colon gesteigert. Entsprechend kommt es zu einer signifikanten Gastrin- und Sekretinfreisetzung.
- 2.) Nach Biosorbingabe ist weder nach 10 noch nach 60 Minuten eine wesentliche Durchblutungssteigerung in der Mukosaschicht des Magen-Darmtraktes festzustellen. Nur die Mikro-zirkulation der Dünndarmmuskularisschicht ist erhöht. Die Gastrin-, Sekretin- und Insulinkonzentration bleibt unbeeinflusst.
- 3.) Weder 1 g noch 5 g eines für den Hund unbekannten Proteins (HGG) führen intragastral verabreicht zur Freisetzung von Gastrin und Sekretin. Nach systemischer Immunisierung mit HGG aber bewirkt 1 g bereits nach 5 Minuten eine signifikante Gastrin- und Sekretinfreisetzung sowie eine Durchblutungserhöhung in wesentlich höherem Maße als nach Biosorbingabe.
- 4.) Im Gegensatz zu 5 g HGG vor Immunisierung und Biosorbin^R mit 5 g Proteinanteil vermögen 5 g Rinderalbumin (BSA) Gastrin in signifikanter Menge freizusetzen, ähnlich der Stimulation durch Hundefutter. Die Art des Proteins hat also eine große Bedeutung.
- 5.) Die Gastrinfreisetzung nach Futtergabe ist korreliert mit den Durchblutungsänderungen in der Duodenummukosa und dem Bulbus duodeni. Die Sekretinfreisetzung mit der in Fundusmukosa, Pankreas und Duodenummuskularis, was für einen direkten oder indirekten Einfluß dieser Hormone auf die Mikro-zirkulation in diesen Gebieten spricht.
- 6.) Eine akute trunkuläre Vagotomie (TV) verringert sowohl nach Nahrungsstimulation als auch nach Antigengabe die Durchblutung in Mukosa und Muskularis aller Magen-Darmanteile und dem Pankreas signifikant. Nur die Antrum-mukosa zeigt eine Hy-

perämie nach TV, die eng korreliert ist mit einer Hypergastrinämie in allen drei Versuchsgruppen. Die Zunahme der Antrum mukosadurchblutung und die Abnahme in den übrigen Anteilen des Magen-Darmtraktes ist nach Antigengabe am kleinsten, was für eine geringere Beteiligung des N. vagus an immunologisch induzierten mikrozirkulatorischen Veränderungen spricht.

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, daß während der gastralen Verdauungsphase die Nahrungszusammensetzung eine entscheidende Rolle spielt; dabei sind sowohl die Mikrozirkulation als auch die Hormonfreisetzung betroffen. Eine größere Bedeutung als dem Energiegehalt oder der Proteinmenge der Nahrung scheint speziell der Proteinart zuzukommen. Hierbei könnten immunologisch induzierte Verdauungsprozesse von Bedeutung sein. Der immunologische Stimulus eines einzigen Proteins ist dabei verglichen mit Nahrung zwar kürzer, kann aber in der Stärke entsprechend hohe und sogar größere Veränderungen von Durchblutung und Hormonfreisetzung bewirken.

Desweiteren konnte in der Arbeit ein Zusammenhang zwischen Durchblutung und Hormonfreisetzung dargestellt werden. Das unter physiologischen Bedingungen durch Nahrung freigesetzte Gastrin scheint dabei nicht wie in pharmakologischen Studien beobachtet auf die Magen mukosadurchblutung, sondern evtl. zur Initiierung der intestinalen Verdauungsphase auf die Durchblutung in der Duodenalmukosa Einfluß zu nehmen. Sekretin scheint als Regulator der Pankreasdurchblutung und zur Motilitätssteigerung im Duodenum eine Rolle zu spielen.

Die nach akuter TV beobachteten Ergebnisse weisen darauf hin, daß sowohl Durchblutung als auch Gastrin freisetzung vagal reguliert werden, wobei Futter stärkerer Kontrolle unterliegt als antigene Stimuli. Dabei wird im Antrum die Gastrin freisetzung und die Durchblutung unabhängig vom Mageninhalt in gleicher Weise vom Nervus vagus beeinflusst.

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse könnten ernährungsphysiologisch für die Proteinzusammensetzung von Nahrung auch in der klinischen Ernährungstherapie von Bedeutung sein.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, D.
Molecules, membrans and macrophage activation
Immunology today 3, 285-287, 1982
2. Andreß, H.J.; Teichmann, R.K.; Gycha, S.; Brendel, W.
Veränderung der nahrungsstimulierten Mikrozirkulation des Magen-Darmtraktes nach proximal selektiver und trunkulärer Vagotomie.
Langenbecks Arch. Chir. 361, 933, 1983
3. Anne, S.; Seub, L.S.
The effect of secretin and pankreocymin on pankreatic blood flow in the conscious and anaesthetized dog.
Acta Physiol. Scand. 76, 406, 1969
4. Augier, D.; Boncord, J.P.; Pascal, J.P.; Ribet, A.; Vaysse, N.
Relationships between blood flow and secretion in the isalated perfused canine pankreas.
J. Physiol. 221, 55-69, 1972
5. Bataille, D.; Freychet, P.; Rosselin, G.;
Interactions of glucagon, gut glucagon, vasoactive intestinal polypeptide and secretin with liver and fat cell plasma membrans: bindng to specific sites and stimulation of adenyate cyclase.
Endocrinology 95, 713-721, 1974
6. Bayliss, W.M.;
On the causation of the so called "peripheral reflex secretion of the pankreas".
Proc. Roy. Soc. 69, 352, 1902
7. Becker, H.D.; Börger, H.W.; Schafmayer, A.
Effect of Vagotomy on gastrointestinal hormones.
World J. Surg. 3, 615-622, 1979

8. Becker, H.; Lazar, H.; Buckberg, G.D.;
Limitations of studying splanchnic blood flow during anaesthesia
Surg. Forum 30, 347, 1979
9. Blair, E.L.
The effect of sympathetic nerve stimulation on serum gastrin, gastric acid secretion and mucosal blood flow response to meat extract stimulation in anaesthetized cats.
J. Physiol. 253, 493-504, 1975
10. Bloom, S.R.; Polak J.M.
Gut hormones, Churchill Livingstone, Edinburgh; 228, 1981
11. Bond, J.H.; Prentiss, R.A.; Levitt, M.D.
The effects of feeding on blood flow to the stomach, small bowel and colon of the conscious dog.
J. Lab. Clin. Med. 93, 594, 1979
12. Bond, J.H.; Levitt, M.D.
Use of micropheres to measure small intestinal villus blood flow in the dog.
Am. J. Phys. 38 (6), 1051-1056, 1975
13. Bond, J.H.; Prentiss, R.A.; Levitt, M.D.
The effect of anaesthesia and laparotomy on blood flow to the stomach, small bowel and colon of the dog.
Surgery, 87 (3), 1980
14. Bowen, J.C.; Fang, W.F.; Pawlik, W.
Gastrointestinal hormones and blood flow.
Gastrointestinal Hormones, 391-400, 1975
15. Brambell, F.W.
The passive immunity of the young mammal.
Biol. Rev 33, 488, 1958
16. Brandtzaeg, P.
Transport models for secretory IgA and secretory IgM.
Clin. Exp. Immunol. 44, 221-232, 1981

17. Brown, W.R.
Studies on translocation of immunoglobulins across intestinal epithelium
II. Immunoelectron-microscopic localization of Ig on SC in human intestinal mucosa.
Gastroenterology 71, 985-995, 1976
18. Brown, W.R.
Relationships between immunoglobulins and the intestinal epithelium.
Gastroenterology 75, 129-138, 1978
19. Brown, W.R.
Studies on translocation of immunoglobulins across intestinal epithelium.
Cancer 40, 2497-2501, 1977
20. Buckberg, G.D.; Luck, J.C.
Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive micropheres.
J. of App. Phys. 31 (4), 598-604, 1971
21. Burhol, P.G.; Jorde, R.; Lygren, I.; Schulz, T.B.
Diurnal profile of plasma secretin in man.
Digestion 22, 192-195, 1981
22. Burns, G.P.; Schenk, W.G.
Effect of digestion and exercise on intestinal blood flow and cardiac output.
Arch. Surg. 98, 790, 1969
23. Cheu, W.T.
Blood flow in the canine ileum as affected by luminal isoosmotic and hyperosmotic solutions.
Masters Thesis, Michigan, State University, East Lansing, MJ., 1970
24. Chey, W.Y.; Lee, Y.H.
Plasma secretin concentrations in fasting and postprandial state in man.
Dig. Disease 23, 981, 1978

25. Chou, C.C.; Hsieh, C.P.; Dabney, J.M.
Effects of acid and hyperosmolarity in the lumen of the canine duodenum on local blood flow and motility.
Gastroenterology 58, 934, 1970
26. Chou, C.C.; Grassmick, B.
Motility and blood flow distribution within the wall of the gastrointestinal tract.
Am. J. Physiol. 235 (1), H 34-H 39, 1978
27. Chou, C.C.; Kviety, P.; Post, J.; Sit, S.P.
Constituents of chyme responsible for postprandial intestinal hyperaemia.
Am. J. Physiol. 235 (6), H 677-H 682, 1979
28. Chou, C.C.; Hsieh, C.P.; Dabney, J.M.
Comparison of vascular effects of gastrointestinal hormones on various organs.
Am. J. Physiol. 232 (2), H 103-H 109, 1977
29. Christiansen, J.; Bech, A.; Fahrenkrug, J.; Holst, J.J.; Caaritsen, K.; Moody, A.J., Schaffalitzky, O.
Fat induced jejunal inhibition of gastric acid secretion and release of pancreatic glucagon, enteroglucagon, gastric inhibitor polypeptide and vasoactive intestinal polypeptide in man.
Scand. J. Gastroent. 14, 161-166, 1979
30. Collan, Y.
Characteristics of nonepithelial cells in the epithelium of normal rat ileum.
Scand. J. Gastroent. 7, Suppl. 18, 1-66, 1972
31. Creutzfeldt, W.; Ebert, R.; Finke, U.; Konturek, S.J.; Kwiecien, N.; Radecki, T.
Inhibition of gastric secretion by fat and hypertonic glucose in the dog; role of gastric inhibitory peptide.
J. Physiol. 334, 91-101, 1983

32. O'Dariso T.M.; Spaeth, J.T.; Martin, E.W. jr.
Mannitol and glucose. Effects on gastric acid secretion and endogenous gastric inhibitor polypeptide (GIP)
Am. J. Dig. Dis. 23/12, 1079-1083, 1978
33. Debas H.T.; Csendes, A.; Walsh, J.H.; Grossman, M.J.
Release of antral gastrin.
Endocrinology of the Gut. Ed. by W.Y. Chey, S.P. Brooks.
Thorofare, New Jersey, Charles B. Slack, Inc., 22-232, 1974
34. Debas, H.T., Walsh, J.H.; Grossman, M.J.
Mechanisms of release of antral gastrin.
Gastrointestinal Hormons, 425-435, 1975
35. Debas, H.T.; Walsh, J.H.; Grossman, M.J.
Evidence for oxyntopyloric reflex for release of antral gastrin.
Gastroenterology 68, 687-690, 1975
36. Debas, H.T.; Yamagishi, T.
Evidence for pyloropancreatic reflex for pancreatic exocrine secretion.
Am. J. Physiol. 234 (5), E 468-E 471, 1978
37. Dole, W.P.; Jackson, D.L.; Rosenblatt, J.J.; Thompson, L.
Relative error and variability in blood flow measurements with radiolabeled microspheres.
Am. J. Physiol. 243, H 371-H 378, 1982
38. Dorigotti, L.; Glässer, A.H.
Comparative effects of caerulein, pancreozymin and secretin on pancreatic blood flow.
Experientia 24, 806, 1968
39. Eastham, E J.; Grady, M.J.; Walker, W.A.
Antigenicity of infant formulas. Role of immature intestine on protein permeability.
J. Pediatr. 93, 561-564, 1978

40. Ecknauer, P.
Die Barrierefunktion des Magen-Darm-Trakts.
Z. Gastroenterologie 20, 150-163, 1982
41. Edelstone, D.J., Holzmann, J.R.
Gastrointestinal tract O_2 uptake and regional blood flows during digestion in conscious newborn lambs.
Am. J. Physiol. 241, G 289-G 293, 1981
42. Eichelter, P.; Schenk, W.G.
Hemodynamics of pancreatic secretion.
Arch. Surg. 93, 200, 1966
43. Elwin, C.E.
Gastric acid responses to antral application of some amino acids, peptides and isolated fraction of a protein hydrolysate.
Scand. J. Gastroent. 9, 239-247, 1974
44. Ericsson, D.E
Effect of pentobarbital sodium anaesthesia, as judged with acid of radioactive carbonized microspheres, on cardiac output and its fractional distribution in the dog.
Acta. Chir. Scand. 137, 613-620, 1971
45. Fahrenkrug, J.; Schaffalitzky De Muckadell, O.B.
Plasma secretin concentration in man: effect of intraduodenal glucose, fat, amino acids, ethanol, HCl or ingestion of a meal.
Europ. J. of Clin. Invest. 7, 201-203, 1977
46. Falter, E.; Preac-Mursic, V.; Hellerer, O.; Brückner, W.L.
Bakterielle Besiedelung nach resezierenden und nichtresezierenden Magenoperationen.
Z. Gastroenterologie 20, 33-39, 1982
47. Floyd, J.C.; Fajans, S.S.; Pek, S.; Thiffault, C.A.; Knopf, R.f.; Conn, J.W.; Arbor, A.
Synergistic effect of essential amino acids and glucose upon insulin secretion in man.
Diabetes 19, 109-115, 1970

48. Floyd, J.C.; Fajans, S.S.; Pek, S.; Thiffault, C.A.; Knopf, R.F.; Conn, J.W.; Arber, A.
Synergistic effect of certain amino acid pairs upon insulin secretion in man.
Diabetes 19, 102-108, 1970
49. Fora, J.W.; Rubinstein, E H.; Sonnenschein, R.R.
Intestinal hormones in mesenteric vasodilation after intra-duodenal agents.
Am. J. Physiol. 223, 1058-1067, 1972
50. Fordtran, J.S., Locklear, T.W.
Ionic constituents and osmolality of gastric and small - intestinal fluids after eating.
Am. J. Dig. Dis. 11 (7), 503, 1966
51. Fronek, K.; Fronek, A.
Combined effect of exercise and digestion on hemodynamics in conscious dogs.
Am. J. Physiol. 218 (2), 1970
52. Gallavan, R.H., Chou, C.C.; Kviety, P.P.; Sit, S.P.
Regional blood flow during digestion in the conscious dog.
Am. H. Physiol. 238, H 220-H 225, 1980
53. Gannon, B.; Browning, J.; O'Brien, P.; Rogers, P.
Mucosal microvascular architecture of the fundus and body of human stomach.
Gastroenterology 86, 866, 1984
54. Granger, D.N.; Bulkley, G.B.
Measurement of blood flow; Williams and Wilkins, Baltimore, 1981
55. Granger, D.N.; Richardson, J.
Intestinal blood flow.
Gastroenterology 78, 837-863, 1980
56. Greenwood, F.C.; Hunter, W.M.; Glover, J.S.
The preparation of $^{131}\text{-J}$ labeled human growth hormone of high specific radio-activity.
Biochem. J. 89, 114, 1963

57. Grötzinger, U.; Bergearth, S.; Olbe, L.
Effect of fundic distension on gastric acid secretion in man.
Gut 18, 105-110, 1977
58. Guigan Mc, J.E.; Trudeau, W.L.
Studies with antibodies to gastrin.
Gastroenterology 58 (2), 139, 1970
59. Guth, P.H.; Smith, E.
Neural control of gastric mucosal blood flow in the rat.
Gastroenterology 69, 935-940, 1975
60. Guth, P.H.; Rosenberg, A.
In vivo microscopy of the gastric microcirculation.
Dig. Dis. 17 (5), 391, 1972
61. Guth, P.H.; Smith, E.
Neural control of gastric mucosal blood flow in the rat.
Gastroenterology 69, 935-940, 1975
62. Guth, P.H.; Smith, E.
The effect of gastrointestinal hormones on the gastric microcirculation.
Gastroenterology 71, 435-438, 1976
63. Hall, J.
Lymphocyte recirculation and the gut: the cellular basis of humoral immunity in the intestine.
Blood cells 5, 479-492, 1979
64. Hirschowitz, B.J.; Gibson, R.; Molina, E.
Atropin suppresses gastrin release by food in intact and vagotomized dogs.
Gastroenterology 81, 838-843, 1981
65. Holst, J.J.; Lauritsen, K.; Jensen, L.; Nielsen, O.V.
Secretin release from the isolated, vascularly perfused pig duodenum.
J. Physiol. 318, 327-337, 1981

66. Hottenrott, Ch.; Seufert, R.M.; Becker, H.; Encke, A.
Der Einfluß von Vagus und Sympathicus auf die Durchblutung
des Ferkelmagens.
Lang. Arch. Chirg. Suppl. 37-40, 1978
67. Hunt, J.S., Kim, Y.; Halsey, J.F.
Immune complexes facilitate uptake of antigens from the gut.
Immunological Communications 10 (1), 21-26, 1981
68. Jacobson, E.G.
The circulation of the stomach.
Progress in Gastroenterology 48 (1), 85-102, 1965
69. Jacobson, E.D.; Kenneth, G.S.; Grossman, M.J.
Blood flow and secretion in the stomach.
Gastroenterology 52 (2), 414, 1967
70. Jacobson, E.D.; Linford, R.H.; Grossman, M.S.
Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied
by a clearance technic.
J. of Clin. Invest. 45, 1-13, 1966
71. Johnsen, L.R.
Gastrointestinal Physiology
C.V. Mosby Comp., St. Louis 1977
72. Koch, H.
Gastrointestinale Hormone und Magenschleimhautdurchblutung.
Zeitschrift für Gastroenterologie, 57, 1977
73. Kroman, M.G.; Soveny, C.; Hausky, J.
Effect of food on serum gastrin evaluated by radioimmunoas-
say.
Gut 12, 619-624, 1971
74. Lamm, M.E.
Cellular aspects of IgA.
Adv. Immunol. 22, 223-290, 1976
75. Lanciault, G.; Bonoma, C.; Brooks, F.P.
Vagal stimulation, gastrin release and acid secretion in an-
esthetized dogs.
Am. J. Physiol. 225 (3), 546-552, 1973

76. Lavaetz, O.; Aritas, Y.; Brown, N.J.G.; Ralph, D.N.L.; Sjontoft, E.
Distribution of liquid meal within the stomach and gastric emptying after vagotomy and drainage operations.
Gut, 23, 683-691, 1982
77. Lebenthal, E.; Clark, B.
Immunglobulin concentrations in the duodenal fluids of infants and children.
Am. J. Gastroenterology 75, 436-439, 1981
78. Lebenthal, E.; Clare, B.A., Kim, O.K.
Immunglobulin concentrations in duodenal fluid of infants and children.
Am. J. Dis. Child. 134, 834-837, 1980
79. Lemaitre Coelho, J.; Fisher Jackson, G.D.; Vaerman, J.P.
High levels of secretory IgA and free secretory component in the serum of rats with bile duct obstruction.
J. of Expt. Med. 147, 934, 1978
80. Lenz, J.
Magenwanddurchblutung nach trunkulärer und selektiv proximaler Vagotomie.
Fortschr. Med. 95/1, 699, 1977
81. Lenz, J.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Magenwanddurchblutung durch selektiv proximale und trunkuläre Vagotomie.
Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität, München, 1977
82. Lichtenberg, L.M.
Importance of food in the regulation of gastrin release and formation.
Am. J. Physiol. 234, G 429-G 441, 1982
83. Malmström, J.; Stadil, F.
Gastrin content and gastrin release.
Scand. J. Gastroent. 37, 71-76, 1976

84. Mayrhofer, G.; Fisher, R.
IgA containing plasma cells in the lamina propria of the gut: failure of a thoracic duct fistula to deplete the numbers in rats small intestine.
Eur. J. Immunol. 9, 85-91, 1979
85. Maxwell, L.C.; Shepherd, A.P.; Riedel, G.L.; Morris, M.D.
Effect of microspheres size on apparent intramural distribution of intestinal blood flow.
Am J. Physiol. 241, H 408-H 414, 1981
86. Meyer, J. H.
Release of secretin and CCK.
Gastrointestinal Hormones, 475-486, 1975
87. Mogard, M.; Nylander, G.; Enochsson, L.
Effect of hyperosmotic feeding and indomethacin upon the gastrointestinal regional blood flow of the rat.
Surg., Gyn. and Obst. 154, 841, 1982
88. Mroz, C.T.; Kelly, K.A.
The role of the extrinsic antral nerves in the regulation of the gastric emptying.
Surg., Gyn. and Obst. 145, 369, 1977
89. Osner, M.; Hanssen, L.E.
Exocrine pancreatic secretion and immunoreactive secretin release after intraduodenal instillation of bile in man.
Gut 19, 180-184, 1978
90. Otto, H.F.
The interepithelial lymphocytes of the intestine.
C.T. in Pathology, 57, 81, 1972
91. Otto, H.F.; Gebbes, J.O.; Laissue, J.A.
Die funktionelle Bedeutung des intestinalen Immunsystems. Eine Übersicht.
Z. Gastroent. 20, 125-138, 1982
92. Owen, R.L., Jones, A.L.
Epithelial cell specialization within human Peyer's patches. An ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles.
Gastroenterology 66, 189-203, 1974

93. Pek, S.; Fajans, S.S.; Floyd, J.C., Knopf, R.F.; Conn, J.W.
Effects upon plasma glucagon of infused and ingested amino acids and of protein meals in man.
Diabetes 18, 328, 1969
94. Rhodes, R.A.
Observations of plasma secretin levels by radioimmunoassay in response to duodenal acidification and to a meat meal in humans.
Dig. Dis. 21, 873, 1976
95. Rose, M.E.; Orlans, E.; Payne, A.W.R.
The origin of IgA in chicken bile: its rapid active transport from blood.
Eur. J. Immunol. 11, 561-564, 1981
96. Rothberg, F.A.
Immunoglobulin and specific antibody synthesis during the first week of life of premature infants.
J. Pediatrics 75, 391-399, 1969
97. Rudick, J.; Werther, J.L.
Effects of physiologic and supramaximal doses of pentagastrin on mucosal blood flow in antral fundic pouches.
Surgery 71, 405-411, 1972
98. Rudolph, A.M.; Heymann, M.A.
The circulation of the fetus in utero.
Circ. Research 21, 163, 1967
99. Schiller, L.R.; Walsh, J.H.; Feldmann, M.
Effect of atropine on gastrin release stimulated by an amino acid meal in humans.
Gastroenterology 83, 267-272, 1982
100. Schlamowitz, M.
Membrane receptors in the specific transfer of immunoglobulins from mother to young.
Immunol. Communications 5 (6), 481-500, 1976

101. Schosser, R.
Durchblutungsmessungen mit radioaktiv markierten
Microspheres.
Dissertationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität,
München, 1980
102. Schumpelick, V.; Schassan, H.H.
Bakteriologie des operierten Magens.
Lang. Arch. Chir. 350, 271-279, 1980
103. Seifert, J.; Welter, H.; Lenz, J.; Brendel, W.
Absorption of horse - gamma - globulin: correlation between
immune response and microcirculation in the gastrointestinal
tract of dogs.
Protein Transmission Through Living Membranes; Ed. by W.A.
Hemmings, Elsevier/North Holland, Biomedical Press, 277-286,
1979
104. Seifert, J.
Enterale Resorption großmolekularer Proteine bei Tieren und
Menschen.
Z. Ernährungswissenschaft, Suppl. 18, 1976
105. Selby, W.S.; Janossy, G.; Jewell, D.P.
Immunohistological characterisation of intraepithelial
lymphocytes of the human gastrointestinal tract.
Gut 22, 169-167, 1981
106. Shimizu, Y.; Nenstein, C.L.; Paker, T.; Sekine, T.; Wood-
ward, E.R.
Motor function of the vagally innervated antrum following
segmental gastric resection in dogs.
J. of Surg. Res. 25, 193-199, 1978
107. Sillin, L.F.; Condon, R.E.; Schulte, W.J.; Bass, P.; Go,
V.L.W.
The Gastrocolic Response: is it GIP?
J. of Surg. Res. 29, 357-362, 1980
108. Sicar, B., Johnson, L.R.; Lichtenberg, L.M.
Effect of chemically defined diets on antral and serum
gastrin levels in rats.
Am. J. Physiol. G 238, G 376-G 383, 1980

109. Sirinek, K.R.; Cataland, S.; O'Dorisio, T.N.; Mazzaferri, E.L.; Crockett, S.E.; Pace, W.G.
Augmented gastric inhibitory polypeptide response to intra-duodenal glucose by exogenous gastrin and cholecystokinin.
Surgery 82, 438-442, 1977
110. Soto, J.M.; Bramis, J.
The pancreas and immunoglobulins.
Am. J. Gastroenterology 67, 345-347, 1977
111. Stadil, F.; Malmström, J.; Christensen, K.C.
The vagus and gastrin components in peripheral blood.
Scand. J. Gastroent., Suppl. 37, 77-80, 1976
112. Sun, E.A.; Snape, W.J.; Cotien, S.; Renny, A.
The role of opiate receptors and cholinergic neurons in the gastrocolonic response.
Gastroenterology 82, 689-693, 1982
113. Swann, K.G.; Jacobson, E.D.
Gastric blood flow and secretion in conscious dogs.
Am. J. Physiol. 214 (4), 891-896, 1967
114. Teichmann, R.K.; Swierczek, J.S.; Rayford, P.L.; Thompson, J.C.
Effect of duodenal osmolality on gastrin and secretin release and on gastric and pancreatic secretion.
World J. Surg. 3, 623-630, 1979
115. Teichmann, R.K.; Andreß, H.J.; Gycha, S.; Seifert, J.; Brendel, W.
Immunologic mediated gastrin release (abstract).
Gastroenterology 84, 1333, 1984
116. Teichmann, R.K.; Andreß, H.J.; Gycha, S.; Seifert, J.; Brendel W.
Die immunologische Reaktivität des Antrums zur Stimulation von Verdauungsprozessen.
Lang. Arch. Chir. Suppl., 5-8, 1983

117. Teichmann, R.K.; Andreß, H.J.; Liebich, H.; Seifert, J.; Brendel, W.
Die Bedeutung immunkompetenter Zellen im Antrum bei der Stimulation von Verdauungsprozessen.
Lang. Arch. Chir. Suppl., 151-154, 1984
118. Teichmann, R.K.
Vagale und immunologische Stimulation gastraler Funktionen.
Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität, München, 1984
119. Tseng, J.
Transfer of lymphocytes of payer's patches between immunoglobulin allotype congenic mice: repopulation of the IgA plasma cells in the gut lamina propria.
J. of Immunology. 127 (5), 2039-2043, 1981
120. Vatner, S.F.; Franklin, D.; Van Citters, R.L.
Mesenteric vasoactivity associated with eating and digestion in the conscious dog.
Am. J. Physiology 219, 170-174, 1970
121. Walker, W.A.
Host defense mechanisms in the gastrointestinal tract.
Pediatrics 57, 901-916, 1976
122. Walker, W.A.; Isselbacher, K.J.
Intestinal antibodies.
The New England J. of Medicine 297 (14), 767, 1977
123. Walker, W.A.; Isselbacher, K.J.
Intestinal uptake of macromolecules: effect of oral immunization.
Science 177, 608-610, 1972
124. Walker, W.A.; Abel, S.N.; Wu, M.; Bloch, K.J.
Intestinal uptake of macromolecules:
V-Comparison of the vitro uptake by rat small intestine of antigen - antibody complexes prepared in antibody or antigen excess.
J. of Immunol. 117 (3), 1976

125. Walker, W.A.; Wu, M.; Isselbacher, K.J.; Bloch, K.J.
Intestinal uptake of macromolecules:
IV-The effect of pancreatic duct ligation on the breakdown
of antigen and antigen - antibody complexes on the in-
testinal surface.
Gastroenterology 69, 1223-1229, 1975
126. Walsh, J.H.; Grossman, M.J.
Gastrin (first part)
New England J. of. Med., 1321, 1975
127. Walsh, J.H.
Radioimmunoassay methodology for articles published in
gastroenterology.
Gastroenterology 75, 523-537, 1978
128. Warshaw, A.L.; Walker, W.A.; Cornell, R.; Isselbacher, K.J.
Small intestinal permeability to macromolecules: Transmision
of horsradish peroxidase into mesenteric lymph and portal
blood.
Lab. Invest. 25, 675-684, 1971
129. Wilbur, B.G.; Kelly, K.A.
Effect of proximal gastric, complete gastric and truncal va-
gotomy on canine gastric electric activity, motility and
emptying.
Ann. Surg. 178 (3), 295, 1973

8. DANKSAGUNG

Das Zustandekommen meiner Doktorarbeit wäre ohne experimentelle und wissenschaftliche Einarbeitung nicht möglich gewesen.

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. W. Brendel bedanken, der mir einen Arbeitsplatz in seinem Institut überlassen hat, und der es verstand nicht nur wissenschaftlich immer mit Rat beiseite zu stehen, sondern auch die Arbeit durch eine besonders gut Atmosphäre seines Instituts zu erleichtern. Den Mitarbeitern des Instituts für Chirurgische Forschung gilt deswegen mein besonderer Dank.

Darunter danke ich besonders Herrn Prof. Dr. J. Seifert, der mich zusammen mit Herrn PD Dr. R. Teichmann (Chirurgische Klinik und Poliklinik Großhadern, Direktor Prof. Dr. G. Heberer) betreute. Ihnen verdanke ich den Einstieg in das komplizierte Gebiet der Gastroenterologie und Immunologie.

Viele Ratschläge auf dem Gebiet der Immunologie erhielt ich von Herrn Prof. Dr. Dr. C. Hammer und Herrn Dr. C. Lersch sowie Herrn Dr. G. Enders, der mir außerdem einen Arbeitsplatz in seinem Labor zur Verfügung stellte. Hierfür möchte ich mich besonders bedanken.

Bedanken möchte ich mich bei allen hilfsreichen MTA's, zum einen des Instituts für Chirurgische Forschung, insbesondere bei Frä. J. Krumbach, A. Pfeleiderer und A. Hauffe, sowie den MTA's des gastroenterologischen Labors (Leiter PD Dr. Teichmann) Frau Pawlowski, Frau Zeman und Frau Pachmann.

9. Lebenslauf

Name: Hans-Joachim Andreß
geb.: 18.8.59
in: Gießen
Eltern: Willi Andreß, Kaufmann
Ortrud Andreß, geb. Allmendinger,
Hausfrau
Relig.: Evangelisch

Ausbildungsdaten:

1966-1969	Volksschule in Grünberg/Hess.
1969-1978	Gymnasium in Grünberg/Hess.
1978	Abitur im mathematisch, natur- wissenschaftlichen Zweig. Beginn des Medizinstudiums in München
1980	Ärztliche Vorprüfung Doktorand im Institut für Chirurgische Forschung
1981	Erstes Staatsexamen
1983	Zweites Staatsexamen
1984	Drittes Staatsexamen
29.10.84	Approbation als Arzt
01.01.85	Assistent in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München (Direktor Prof. Dr. G. Heberer)

